

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține levetiracetam 100 mg.

Fiecare 5 ml conține levetiracetam 500 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare flacon conține sodiu 19 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Soluție limpede, incoloră

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Levetiracetam Hospira este indicat ca monoterapie în tratamentul crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la adulți și adolescenți cu epilepsie nou diagnosticată, începând cu vârsta de 16 ani.

Levetiracetam Hospira este indicat ca terapie adăugată

- în tratamentul crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară la pacienți epileptici adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 4 ani.
- în tratamentul crizelor mioclonice la pacienți cu Epilepsie Mioclonică Juvenilă, adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani.
- în tratamentul crizelor convulsive tonico-clonice primar generalizate, la pacienți cu Epilepsie Generalizată Idiopatică, adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani.

Levetiracetam Hospira concentrat pentru soluție perfuzabilă este o alternativă pentru pacienții la care administrarea orală este temporar imposibilă.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul cu levetiracetam poate fi început fie prin administrare orală, fie prin administrare intravenoasă.

Conversia către sau de la administrarea orală către administrarea intravenoasă poate fi făcută direct, fără ajustarea dozei. Doza zilnică totală și frecvența de administrare trebuie păstrate.

Crize convulsive parțiale

Doza recomandată pentru monoterapie (începând cu vârsta de 16 ani) și cea pentru terapia adăugată este aceeași, precum este indicat mai jos.

Toate indicațiile

Adulți (≥ 18 ani) și adolescenți (12-17 ani) cu greutate de 50 kg sau peste

Doza terapeutică inițială este de 500 mg de două ori pe zi. Cu această doză se poate începe tratamentul din prima zi. Cu toate acestea, se poate administra o doză inițială mai mică, de 250 mg de două ori pe zi, pe baza unei evaluări efectuate de către medic a efectelor de reducere a frecvenței crizelor convulsive, comparativ cu potențialele reacții adverse. Doza poate fi crescută la 500 mg de două ori pe zi după două săptămâni.

În funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitate, doza zilnică poate fi crescută până la 1500 mg de două ori pe zi. Doza poate fi modificată prin creștere sau scădere cu câte 250 mg sau 500 mg de două ori pe zi, la fiecare două până la patru săptămâni.

Adolescenți (12-17 ani) cu greutate sub 50 kg și copii începând cu vârsta de 4 ani

Medicul trebuie să prescrie cea mai adecvată formă farmaceutică, formă de prezentare și concentrație, în funcție de vârstă, de greutate și doză. Vedeți secțiunea *Copii și adolescenți* pentru ajustări ale dozelor în funcție de greutate.

Durata tratamentului

Nu există experiență legată de administrarea intravenoasă a levetiracetamului pe o perioadă mai mare de 4 zile.

Întreruperea tratamentului

Dacă administrarea de levetiracetam trebuie oprită, se recomandă întrerupere treptată (de exemplu la adulți și adolescenți cu greutate mai mare de 50 kg: diminuări cu câte 500 mg, de două ori pe zi, la interval de două până la patru săptămâni; la copii și adolescenți cu greutate mai mică de 50 kg: diminuarea dozei nu trebuie să depășească 10 mg/kg- de două ori pe zi, la interval de două săptămâni).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (65 de ani și peste)

La pacienții vârstnici cu disfuncție renală se recomandă ajustarea dozei (vezi, mai jos, „Insuficiență renală”).

Insuficiență renală

Doza zilnică trebuie individualizată în raport cu funcția renală.

Pentru pacienții adulți se ia în considerare următorul tabel și se ajustează doza după cum este indicat. Pentru utilizarea acestui tabel de doze, este necesară determinarea clearance-ului creatininei (Clcr) pacientului, exprimat în ml/min. Clcr exprimat în ml/min poate fi estimat la adulți și adolescenți cu greutatea de 50 kg sau peste, pornind de la concentrația creatininei plasmatice (mg/dl), după următoarea formulă:

$$\text{Clcr (ml/minut)} = \frac{[140 - \text{vârsta (ani)}] \times \text{greutatea (kg)}}{72 \times \text{creatinina plasmatică (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ pentru femei})$$

Apoi Clcr este ajustat în funcție de suprafața corporală (SC) după cum urmează:

$$\text{Clcr (ml/minut/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Clcr (ml/minut)}}{\text{SC subiect (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Ajustarea dozei la pacienți adulți și adolescenți cu greutate de peste 50 kg, cu insuficiență renală:

Grup	Clearance-ul creatininei (ml/minut și 1,73m ²)	Doze și frecvență
Funcție renală normală	> 80	500 până la 1500 mg de două ori pe zi
Insuficiență renală ușoară	50-79	500 până la 1000 mg de două ori pe zi
Insuficiență renală moderată	30-49	250 până la 750 mg de două ori pe zi
Insuficiență renală severă	< 30	250 până la 500 mg de două ori pe zi
Pacienți cu boală renală în stadiu terminal care efectuează ședințe de dializă ⁽¹⁾	-	500 până la 1000 mg o dată pe zi ⁽²⁾

⁽¹⁾ În prima zi a tratamentului cu levetiracetam se recomandă o doză de încărcare de 750 mg.

⁽²⁾ După dializă, se recomandă o doză suplimentară de 250 mg până la 500 mg.

La copii cu insuficiență renală, dozele de levetiracetam trebuie ajustate pe baza funcției renale deoarece eliminarea acestuia este dependentă de funcția renală. Această recomandare se bazează pe rezultatele unui studiu efectuat la adulți cu insuficiență renală.

Pentru adolescenți tineri și copii, Clcr exprimat în ml/min și 1,73 m² poate fi evaluat din determinarea creatinemiei (mg/dl), utilizând următoarea formulă (formula Schwartz):

$$\text{Clcr (ml/minut și 1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Înălțime (cm)} \times k_s}{\text{Creatinină plasmatică (mg/dl)}}$$

ks= 0,55 pentru copii cu vârsta sub 13 ani și adolescenți de sex feminin; ks= 0,7 pentru adolescenții de sex masculin

Ajustarea dozei la pacienții copii și adolescenți cu greutate mai mică de 50 kg, cu insuficiență renală:

Grup	Clearance-ul creatininei (ml/minut și 1,73 m ²)	Doze și frecvență
		Copii începând cu vârsta de 4 ani și adolescenți cu greutatea sub 50 kg
Funcție renală normală	> 80	10 până la 30 mg/kg (0,10 până la 0,30 ml/kg) de două ori pe zi
Insuficiență renală ușoară	50-79	10 până la 20 mg/kg (0,10 până la 0,20 ml/kg) de două ori pe zi
Insuficiență renală moderată	30-49	5 până la 15 mg/kg (0,05 până la 0,15 ml/kg) de două ori pe zi
Insuficiență renală severă	< 30	5 până la 10 mg/kg (0,05 până la 0,10 ml/kg) de două ori pe zi
Pacienți cu boală renală în stadiu terminal care efectuează ședințe de dializă	--	10 până la 20 mg/kg (0,10 până la 0,20 ml/kg) o dată pe zi ⁽¹⁾⁽²⁾

⁽¹⁾ În prima zi a tratamentului cu levetiracetam se recomandă o doză de încărcare de 15 mg/kg (0,15 ml/kg).

- (2) După dializă, se recomandă o doză suplimentară de 5 până la 10 mg/kg (0,05 până la 0,10 ml/kg).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, clearance-ul creatininei poate subestima insuficiența renală. De aceea, se recomandă o scădere cu 50% a dozei zilnice de întreținere atunci când clearance-ul creatininei este < 60 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$.

Copii și adolescenți

Medicul trebuie să prescrie cea mai adecvată formă farmaceutică, formă de prezentare și concentrație, în funcție de vârstă, de greutate și doză.

Monoterapie

Siguranța și eficacitatea levetiracetam în monoterapie la copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani nu au fost încă stabilite.

Nu există date disponibile.

Adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 16 și 17 ani) cu greutatea de 50 kg sau peste, cu crize convulsive parțiale cu sau fără generalizare secundară, cu epilepsie nou diagnosticată

Vă rugăm să consultați punctul de mai sus referitor la *Adulți (≥ 18 ani) și adolescenți (între 12 și 17 ani) cu greutatea de 50 kg sau peste*.

Terapie adăugată la copii (4 și 11 ani) și adolescenți (12 până la 17 ani) cu greutate sub 50 kg

Doza terapeutică inițială este de 10 mg/kg de două ori pe zi.

În funcție de răspunsul clinic și tolerabilitate, doza poate fi crescută până la 30 mg/kg de două ori pe zi. Doza poate fi modificată prin creștere sau scădere cu cel mult 10 mg/kg de două ori pe zi, la interval de două săptămâni. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă pentru toate indicațiile.

Dozele recomandate la copii cu greutate de 50 kg sau peste sunt similare celor pentru adulți, pentru toate indicațiile.

Vă rugăm să consultați punctul de mai sus referitor la *Adulți (≥ 18 ani) și adolescenți (între 12 și 17 ani), cu greutatea de 50 kg sau peste* pentru toate indicațiile.

Dozele recomandate pentru copii și adolescenți:

Greutate	Doză inițială: 10 mg/kg de două ori pe zi	Doză maximă: 30 mg/kg de două ori pe zi
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 ml) de două ori pe zi	450 mg (4,5 ml) de două ori pe zi
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) de două ori pe zi	600 mg (6 ml) de două ori pe zi
25 kg	250 mg de două ori pe zi	750 mg de două ori pe zi
De la 50 kg ⁽²⁾	500 mg de două ori pe zi	1500 mg de două ori pe zi

⁽¹⁾ Este de preferat ca la copiii cu greutate de 25 kg sau mai puțin tratamentul să fie inițiat cu levetiracetam 100 mg/ml soluție orală.

⁽²⁾ Dozele recomandate la copii și adolescenți cu greutate de 50 kg sau peste sunt similare celor recomandate la adolescenți.

Terapie adăugată la sugari și copii cu vârsta mai mică de 4 ani

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea levetiracetam concentrat pentru soluție perfuzabilă la sugari și copii cu vârsta mai mică de 4 ani.

Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Levetiracetam Hospira concentrat pentru soluție perfuzabilă este indicat numai pentru administrare intravenoasă, iar doza recomandată trebuie diluată în cel puțin 100 ml solvent compatibil și administrată ca perfuzie intravenoasă cu durată de 15 minute (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la alți derivați de pirolidonă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiența renală

Administrarea levetiracetam la pacienții cu insuficiență renală poate necesita ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă evaluarea funcției renale înainte de alegerea dozei (vezi pct. 4.2).

Afecțiune renală acută

Utilizarea levetiracetamului a fost foarte rar asociată cu o afecțiune renală acută, cu un timp până la debut variind de la câteva zile la câteva luni.

Hemoleucograme

În general, la începutul tratamentului, au fost descrise cazuri rare de scădere a numărului de celule sanguine (neutropenie, agranulocitoză, leucopenie, trombocitopenie și pancitopenie) în asociere cu administrarea levetiracetamului. Se recomandă efectuarea hemoleucogramei complete la pacienții care prezintă slăbiciune importantă, febră cu valori mari, infecții recurente sau tulburări de coagulare (pct. 4.8).

Suicid

La pacienții tratați cu medicamente antiepileptice (inclusiv levetiracetam) s-au raportat cazuri de suicid, tentativă de suicid, ideatie suicidară și comportament suicidar. În urma unei metaanalize a studiilor clinice randomizate controlate cu placebo, în care s-au utilizat medicamente antiepileptice, s-a evidențiat un risc ușor crescut de apariție a gândurilor suicidare și comportamentului suicidar. Mecanismul care a determinat apariția acestui risc nu este cunoscut.

Din acest motiv, pacienții trebuie monitorizați în scopul identificării semnelor de depresie și/sau ideatie suicidară și comportament suicidar și trebuie avută în vedere inițierea unui tratament adecvat. Pacienților (și persoanelor care au grijă de pacienți) trebuie să li se recomande să ceară sfatul medicului în cazul apariției semnelor de depresie și/sau ideatie suicidară și comportament suicidar.

Comportamente anormale și agresive

Levetiracetamul poate provoca simptome psihotice și anomalii comportamentale, inclusiv iritabilitate și agresivitate. Pacienții tratați cu levetiracetam trebuie monitorizați în scopul identificării semnelor psihiatrice care sugerează schimbări importante de dispoziție și/sau personalitate. Dacă sunt observate astfel de comportamente, trebuie luată în considerare adaptarea tratamentului sau oprirea treptată. Dacă se ia în considerare oprirea administrării, vă rugăm să consultați pct. 4.2.

Agravarea crizelor convulsive epileptice

La fel ca în cazul altor tipuri de medicamente antiepileptice, levetiracetamul poate exacerba rar frecvența sau severitatea crizelor convulsive. Acest efect paradoxal a fost raportat cel mai frecvent în prima lună după inițierea sau creșterea dozei de levetiracetam și a fost reversibil la întreruperea administrării medicamentului sau scăderea dozei. Pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze imediat medicului în caz de agravare a epilepsiei.

De exemplu, s-a raportat lipsa eficacității sau agravarea crizelor convulsive epileptice la pacienți cu epilepsie asociată cu mutații ale subunității alfa 8 a canalului de sodiu voltaj-dependent (SCN8A).

Prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă

S-au observat cazuri rare de prelungire a intervalului QT pe ECG în timpul supravegherii după punerea pe piață. Levetiracetamul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu intervalul QTc prelungit, la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente care afectează intervalul QTc, la pacienții cu tulburări electrolitice sau afecțiuni cardiace preexistente semnificative.

Copii și adolescenți

Datele disponibile la copii nu sugerează o influență a levetiracetamului asupra creșterii și pubertății. Totuși, rămân necunoscute efectele pe termen lung ale tratamentului cu levetiracetam la copii asupra procesului de învățare, inteligenței, creșterii, funcțiilor endocrine, pubertății și potențialului fertil.

Excipienți

Acest medicament conține 19 mg sodiu pe flacon. Doza unică maximă (corespunzătoare cu 1,500 mg levetiracetam) conține 57 mg sodiu echivalent cu 2,85% din doza maximă zilnică recomandată (DZR) de OMS de 2 g sodiu pentru un adult. A se lua în considerare de către pacienții cu diete controlate în sodiu.

Acest medicament poate fi diluat cu soluții care conțin sodiu (vezi pct. 4.2) și acest aspect trebuie avut în vedere în relație cu cantitatea totală de sodiu din toate sursele care va fi administrată pacientului.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente antiepileptice

Datele din studiile clinice desfășurate înainte de punerea pe piață, efectuate la adulți, indică faptul că levetiracetam nu influențează concentrațiile plasmatice ale altor medicamente antiepileptice (fenitoină, carbamazepină, acid valproic, fenobarbital, lamotrigină, gabapentină și primidonă) și că aceste medicamente antiepileptice nu influențează farmacocinetica levetiracetamului.

În concordanță cu datele obținute la pacienții adulți, nici în cazul copiilor și adolescenților la care s-a administrat levetiracetam în doze de până la 60 mg/kg zilnic, nu au existat dovezi de interacțiuni medicamentoase semnificative clinic.

O evaluare retrospectivă a interacțiunilor farmacocinetice la copii și adolescenți (4-17 ani) cu epilepsie a confirmat că terapia adăugată cu levetiracetam administrat oral nu a influențat concentrația plasmatică la starea de echilibru a carbamazepinei și valproatului administrate concomitent. Datele existente sugerează totuși că în cazul copiilor, medicamentele antiepileptice inductoare enzimatică cresc clearance-ul levetiracetamului cu 20%. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor.

Probenecid

Probenecid (500 mg de patru ori pe zi), un agent blocant al secreției tubulare renale, inhibă clearance-ul renal al metabolitului principal, dar nu și pe cel al levetiracetamului. Totuși, concentrația plasmatică a acestui metabolit rămâne scăzută.

Metotrexat

S-a raportat că administrarea concomitentă de levetiracetam și metotrexat diminuează clearance-ul metotrexatului, având ca rezultat o concentrație sanguină crescută/prelungită a metotrexatului până la valori potențial toxice. Concentrațiile sanguine ale metotrexatului și levetiracetamului trebuie să fie monitorizate atent la pacienții tratați concomitent cu cele două medicamente.

Contraceptive orale și alte interacțiuni farmacocinetice

O doză zilnică de 1000 mg levetiracetam nu a influențat farmacocinetica contraceptivelor orale (etinilestradiol și levonorgestrel); parametrii endocrini (hormonul luteinizant și progesteronul) nu au fost modificați. O doză zilnică de 2000 mg levetiracetam nu a modificat farmacocinetica digoxinei și warfarinei; timpul de protrombină nu a fost modificat. Administrarea concomitentă cu digoxină, contraceptive orale și warfarină nu a influențat farmacocinetica levetiracetamului.

Alcool etilic

Nu sunt disponibile date privind interacțiunea dintre levetiracetam și alcool etilic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei de vârstă fertilă

Femeile cu potențial fertil trebuie să primească recomandări medicale de specialitate. Tratatamentul cu levetiracetam trebuie reevaluat atunci când o femeie intenționează să rămână gravidă. Ca și în cazul tuturor medicamentelor antiepileptice, întreruperea bruscă a tratamentului cu levetiracetam trebuie evitată, întrucât aceasta poate conduce la apariția crizelor convulsive de întrerupere, care pot avea consecințe grave asupra femeii și asupra copilului nenăscut. Monoterapia trebuie preferată ori de câte ori este posibil, deoarece terapia cu mai multe medicamente antiepileptice (MAE) ar putea fi asociată cu un risc mai mare de malformații congenitale față de monoterapie, în funcție de antiepilepticele asociate.

Sarcina

Un număr mare de date de după punerea pe piață privind femeile gravide expuse la monoterapie cu levetiracetam (mai mult de 1800, la mai mult de 1500 dintre acestea expunerea survenind în cursul primului trimestru) nu sugerează o creștere a riscului de malformații congenitale majore. Sunt disponibile doar dovezi limitate privind dezvoltarea neurologică a copiilor expuși in utero la monoterapie cu Keppra. Cu toate acestea, studii epidemiologice actuale (realizate pe aproximativ 100 de copii) nu sugerează un risc crescut de tulburări sau întârzieri în dezvoltarea neurologică.

Levetiracetamul poate fi utilizat în timpul sarcinii dacă, după o evaluare atentă, se consideră că este necesar din punct de vedere clinic. În acest caz, se recomandă cea mai mică doză eficace.

Modificările fiziologice din timpul sarcinii pot influența concentrația plasmatică a levetiracetamului. A fost observată scăderea concentrațiilor plasmatică ale levetiracetamului în timpul sarcinii. Această scădere a fost mai pronunțată în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină (până la 60% din concentrația plasmatică inițială înainte de sarcină). La gravidele tratate cu levetiracetam trebuie să se asigure o monitorizare clinică adecvată.

Alăptarea

Levetiracetamul este excretat în laptele uman. De aceea, nu se recomandă alăptarea în cursul tratamentului. Cu toate acestea, dacă tratamentul cu levetiracetam este necesar în timpul alăptării, raportul beneficiu/risc al tratamentului trebuie cântărit luând în considerare importanța alăptării.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3). Nu sunt disponibile date clinice; nu se cunoaște riscul potențial la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Levetiracetam are o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Din cauza unei posibile sensibilități individuale diferite, unii pacienți pot prezenta, în special la începutul tratamentului sau după creșterea dozei, somnolență sau alte simptome la nivelul sistemului nervos central. De aceea, pacienții care conduc vehicule sau folosesc utilaje trebuie avertizați asupra riscului de apariție a acestor simptome. Pacienții sunt sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până când nu se stabilește că abilitatea lor pentru aceste activități nu este afectată.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost rinofaringită, somnolență, cefalee, fatigabilitate și amețeli. Profilul reacțiilor adverse prezentat mai jos se bazează pe analiza coroborată a datelor ce provin din studii clinice controlate placebo, pentru toate indicațiile studiate, care a inclus un total de 3416 pacienți tratați cu levetiracetam. La aceste date se adaugă utilizarea levetiracetam în studiile de extensie corespunzătoare, de tip deschis, precum și date provenite din utilizarea după punerea pe piață. Profilul de siguranță al levetiracetam este, în general, similar la toate categoriile de vârstă (pacienți adulți, adolescenți și copii) și pentru toate indicațiile aprobate în epilepsie. Având în vedere că experiența legată de administrarea intravenoasă a levetiracetamului este limitată, iar forma farmaceutică pentru administrare intravenoasă este bioechivalentă cu cea orală, informațiile despre siguranța administrării intravenoase a levetiracetamului se vor baza pe cele cunoscute pentru administrarea orală a levetiracetamului.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse observate în studiile clinice (la adulți, adolescenți, copii și sugari > 1 lună) și din experiența după punerea pe piață sunt prezentate în următorul tabel, în funcție de sistemul afectat și de frecvență. Reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității și frecvența este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$).

<u>Clasificarea MedDRA ASO</u>	<u>Categoria de frecvență</u>				<u>Foarte rare</u>
	<u>Foarte frecvente</u>	<u>Frecvente</u>	<u>Mai puțin frecvente</u>	<u>Rare</u>	
<u>Infecții și infestări</u>	Rinofaringit ă			Infecții	
<u>Tulburări hematologice și limfatice</u>			Trombocitopen ie, leucopenie	Pancitopenie, neutropenie, agranulocitoză	
<u>Tulburări ale sistemului imunitar</u>				Reacție adversă indusă de medicament, asociată cu eozinofilie și simptome sistemice (<i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i> , DRESS) ⁽¹⁾ Hipersensibilita te (inclusiv angioedem și anafilaxie).	
<u>Tulburări metabolice și de nutriție</u>		Anorexie	Scădere ponderală, creștere ponderală	Hiponatremia	
<u>Tulburări psihice</u>		Depresie, ostilitate/ agresivitate, anxietate, insomnie, nervozitate/irit abilitate	Tentativă de suicid, ideă suicidară, tulburări psihotice, comportament anormal, halucinații, furie, stare confuzională, atac de panică, labilitate afectivă/modifi cări ale dispoziției, agitație	Suicid reușit, tulburări de personalitate, tulburări ale gândirii, delir	Tulburare obsesiv- compulsivă ⁽²⁾
<u>Tulburări ale sistemului nervos</u>	Somnolență, cefalee	Convulsii, tulburări de echilibru, amețeli, letargie, tremor	Amnezie, afectarea memoriei, tulburări de coordonare/ata xie, parestezii, tulburări de atenție	Coreoatetoză, diskinezie, hiperkinezie, tulburări de mers, encefalopatie, crize agravate, sindrom neuroleptic malign ⁽³⁾	

<u>Clasificarea MedDRA ASO</u>	<u>Categoria de frecvență</u>				<u>Foarte rare</u>
	<u>Foarte frecvente</u>	<u>Frecvente</u>	<u>Mai puțin frecvente</u>	<u>Rare</u>	
<u>Tulburări oculare</u>			Diplopie, vedere încețoșată		
<u>Tulburări acustice și vestibulare</u>		Vertij			
<u>Tulburări cardiace</u>				Interval QT prelungit pe electrocardiogramă	
<u>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</u>		Tuse			
<u>Tulburări gastrointestinale</u>		Dureri abdominale, diaree, dispepsie, vărsături, greață		Pancreatită	
<u>Tulburări hepato-biliare</u>			Rezultate anormale ale testelor funcționale hepatice	Insuficiență hepatică, hepatită	
<u>Tulburări renale și ale căilor urinare</u>				Afecțiune renală acută	
<u>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</u>		Erupții cutanate tranzitorii	Alopecie, eczemă, prurit	Necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf	
<u>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</u>			Slăbiciune musculară, mialgie	Rabdomioliză și valoare serică crescută a creatinfosfokinazei ⁽³⁾	
<u>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</u>		Astenie/fatigabilitate			
<u>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</u>			Leziuni		

⁽¹⁾ Consultați Descrierea reacțiilor adverse selectate.

⁽²⁾ Au fost observate cazuri foarte rare de apariție a tulburărilor obsesiv-compulsive (TOC) la pacienți cu antecedente subiacente de TOC sau tulburări psihiatrice în timpul supravegherii după punerea pe piață.

⁽³⁾ Prevalența este semnificativ mai mare în cazul pacienților japonezi comparativ cu pacienții non-japonezi.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții de hipersensibilitate multiorganică

La pacienții tratați cu levetiracetam au fost raportate rar reacții de hipersensibilitate multiorganică (cunoscute și sub denumirea de reacție adversă indusă de medicament, asociată cu eozinofilie și simptome sistemice, DRESS). Manifestările clinice pot apărea la 2 până la 8 săptămâni după începerea tratamentului. Aceste reacții au diferite manifestări, dar se prezintă de obicei cu febră, erupții cutanate, edem facial, limfadenopatii, anomalii hematologice și pot fi asociate cu implicarea diferitelor sisteme și organe, în special a ficatului. Dacă se suspectează o reacție de hipersensibilitate multiorganică, administrarea de levetiracetam trebuie întreruptă.

Riscul de apariție a anorexiei este mai mare în cazul în care levetiracetam este administrat în asociere cu topiramat.

În câteva cazuri de alopecie s-a observat recuperarea la întreruperea tratamentului cu levetiracetam.

În câteva cazuri de pancitopenie a fost identificată supresia măduvei hematogene.

Cazurile de encefalopatie au apărut, în general, la începutul tratamentului (la câteva zile până la câteva luni) și au fost reversibile după întreruperea tratamentului.

Copii și adolescenți

Un număr total de 190 pacienți cu vârstă cuprinsă între 1 lună și sub 4 ani au fost tratați cu levetiracetam în studii controlate placebo și studii deschise de extensie. Șaizeci dintre acești pacienți au fost tratați cu levetiracetam în studii controlate placebo. Un număr total de 645 pacienți cu vârstă cuprinsă între 4 și 16 ani au fost tratați cu levetiracetam în studii controlate placebo și studii deschise de extensie. Dintre aceștia, 233 pacienți au fost tratați cu levetiracetam în studii controlate placebo. Pentru ambele categorii de vârstă, la aceste date se adaugă experiența utilizării levetiracetam după punerea pe piață.

În plus, 101 sugari cu vârste mai mici de 12 luni au fost expuși într-un studiu de siguranță post-autorizare. Nu s-au identificat motive noi de îngrijorare privind siguranța pentru sugarii cu vârste mai mici de 12 luni cu epilepsie.

Profilul reacțiilor adverse al levetiracetam este, în general, similar pentru toate categoriile de vârstă și indicațiile aprobate pentru epilepsie. Rezultatele privind siguranța la copii și adolescenți din studiile clinice controlate placebo au fost în concordanță cu profilul de siguranță al levetiracetam la adulți, cu excepția reacțiilor adverse comportamentale și psihice, care au fost mai frecvente la copii și adolescenți decât la adulți. La copii și adolescenți cu vârstă cuprinsă între 4 și 16 ani, reacțiile adverse raportate mai frecvent decât la alte categorii de vârstă sau față de profilul general de siguranță au fost următoarele: vărsături (foarte frecvente, 11,2%), agitație (frecvent, 3,4%), modificări ale dispoziției (frecvente, 2,1%), labilitate emoțională (frecvent, 1,7%), agresivitate (frecvent, 8,2%), comportament anormal (frecvent, 5,6%) și letargie (frecvent, 3,9%). La sugari și copii cu vârstă cuprinsă între 1 lună și sub 4 ani, iritabilitatea (foarte frecventă, 11,7%) și tulburările de coordonare (frecvent, 3,3%) au fost raportate mai frecvent decât la alte categorii de vârstă sau față de profilul general de siguranță.

Un studiu clinic dublu-orb, controlat placebo cu un design de non-inferioritate privind evaluarea siguranței la copii și adolescenți, a analizat efectele cognitive și neuropsihologice ale tratamentului cu levetiracetam la copii și adolescenți cu vârstă cuprinsă între 4 și 16 ani, cu crize convulsive parțiale. S-a demonstrat că levetiracetam nu a fost diferit față de placebo (non-inferioritate) în ceea ce privește modificarea valorilor inițiale ale scorului „Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen

Composite” în populația per protocol. Rezultatele referitoare la funcțiile comportamentale și emoționale au indicat o agravare a comportamentului agresiv la pacienții tratați cu levetiracetam, așa cum a fost măsurat printr-o metodă standardizată și sistematică, utilizând un instrument validat (CBCL – Chestionar privind comportamentul copilului - Achenbach). Cu toate acestea, subiecții la care s-a administrat levetiracetam într-un studiu deschis, de urmărire pe termen lung, nu au prezentat o agravare, în medie, a funcțiilor comportamentale și emoționale; în special estimările comportamentului agresiv nu s-au agravat față de valorile inițiale.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#)

4.9 Supradozaj

Simptome

În cazul supradozajului cu levetiracetam s-au observat somnolență, agitație, agresivitate, reducerea gradului de conștiență, deprimare respiratorie și comă.

Abordare terapeutică în caz de supradozaj

Nu există antidot specific pentru levetiracetam. În caz de supradozaj cu levetiracetam, tratamentul este simptomatic și poate include hemodializa. Prin dializă se îndepărtează 60% din levetiracetam și 74% din metabolitul principal.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, alte antiepileptice, codul ATC: N03AX14.

Substanța activă, levetiracetamul, este un derivat de pirolidonă (enantiomerul S al α -etil-2-oxo-1-pirolidină acetamidă), neînrudit din punct de vedere chimic cu alte epileptice existente.

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al levetiracetamului este încă necunoscut. Experimentele *in vitro* și *in vivo* sugerează că levetiracetamul nu modifică caracteristicile de bază ale celulelor și neurotransmisia normală.

Studiile *in vitro* arată că levetiracetamul influențează concentrațiile intraneuronale de Ca^{2+} , prin inhibarea parțială a curentului de Ca^{2+} tip N și prin reducerea eliberării de calciu din depozitele intraneuronale. În plus, are o acțiune parțială de reversibilitate asupra reducerii curenților de poartă GABA și glicină indusă de zinc și β -carboline. Mai mult, studiile *in vitro* au arătat că levetiracetamul se leagă de un situs specific la nivelul țesutului cerebral al rozătoarelor. Acest situs de legare este proteina 2A de la nivelul veziculelor sinaptice, considerat a fi implicat în fuziunea veziculelor și exocitoza neurotransmițătorilor. Afinitatea levetiracetamului și a substanțelor înrudite față de acest situs se corelează cu potența lor ca protectoare anticonvulsivante într-un model de epilepsie audiogenă indusă la șoarece. Aceste date sugerează că interacțiunea dintre levetiracetam și proteina 2A de la nivelul veziculelor sinaptice pare să contribuie la mecanismul de acțiune antiepileptic al medicamentului.

Efecte farmacodinamice

În studiile efectuate la animale de laborator, levetiracetamul induce o protecție privind apariția crizelor parțiale și primar generalizate, fără a avea un efect proconvulsivant. Metabolitul primar este inactiv.

La om, s-a observat o acțiune atât în crizele convulsive epileptice parțiale, cât și în cele generalizate (descărcare epileptiformă/răspuns fotoparoxistic), ce a confirmat spectrul larg de acțiune al profilului farmacologic al levetiracetamului.

Eficacitate și siguranță clinică

Terapia adăugată în crizele convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți cu epilepsie adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 4 ani.

Pentru pacienții adulți, eficacitatea levetiracetamului a fost stabilită în 3 studii dublu-orb, controlate placebo, în care s-au utilizat doze zilnice de 1000 mg, 2000 mg și 3000 mg administrate în două prize, cu o durată totală a tratamentului de până la 18 săptămâni. Într-o analiză comună a rezultatelor, s-a observat o scădere cu cel puțin 50% față de evaluarea inițială a frecvenței săptămânale a crizelor convulsive parțiale, la doze constante (12/14 săptămâni), la 27,7%, 31,6% și 41,3% dintre pacienții cărora li s-au administrat doze de 1000 mg, 2000 mg și, respectiv, 3000 mg levetiracetam și 12,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Copii și adolescenți

Pentru pacienții de vârstă pediatrică (4 - 16 ani), eficacitatea levetiracetamului a fost stabilită într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, care a inclus 198 pacienți și a avut o durată totală a perioadei de tratament de 14 săptămâni. În acest studiu, pacienților li s-a administrat o doză fixă de levetiracetam de 60 mg/kg și zi (administrată în două doze zilnice).

Comparativ cu evaluarea inițială, la 44,6% dintre pacienții tratați cu levetiracetam și la 19,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo s-a înregistrat o reducere de cel puțin 50% a frecvenței săptămânale a crizelor convulsive parțiale. La continuarea tratamentului pe termen lung, 11,4% dintre pacienți nu au mai prezentat crize convulsive timp de cel puțin 6 luni, iar 7,2% dintre pacienți nu au mai prezentat crize convulsive timp de cel puțin un an.

35 de sugari cu vârste mai mici de 1 an cu crize convulsive parțiale au fost expuși în studii clinice placebo-controlate, dintre care numai 13 au avut vârste mai mici de 6 luni.

Monoterapia crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți cu epilepsie nou diagnosticată, începând cu vârsta de 16 ani.

Eficacitatea levetiracetamului în monoterapie a fost stabilită într-un studiu dublu-orb, cu brațe paralele, de comparare tip noninferioritate cu carbamazepină cu eliberare controlată (CR) la care au participat 576 pacienți cu vârsta de 16 ani sau peste, având epilepsie nou sau recent diagnosticată. Pacienții au prezentat până în momentul includerii în studiu fie crize convulsive parțiale neprovocate, fie crize convulsive tonico-clonice generalizate. Pacienților li s-a administrat aleator fie carbamazepină CR 400-1200 mg pe zi, fie levetiracetam 1000-3000 mg pe zi, pe o durată de până la 121 săptămâni, în funcție de răspunsul clinic.

La 73,0% dintre pacienții tratați cu levetiracetam și la 72,8% dintre pacienții tratați cu carbamazepină CR nu s-au înregistrat crize convulsive pe o perioadă de 6 luni; diferența absolută ajustată dintre cele două grupe de tratament a fost de 0,2% (ÎI 95%: -7,8 8,2). Mai mult de jumătate dintre pacienți nu au mai prezentat crize convulsive timp de 12 luni (56,6% dintre pacienții tratați cu levetiracetam și, respectiv, 58,5% dintre pacienții tratați cu carbamazepină CR).

Într-un studiu reflectând practica clinică, tratamentul antiepileptic concomitent a putut fi întrerupt la un număr limitat de pacienți care au răspuns favorabil la terapia adăugată cu levetiracetam (36 pacienți adulți din 69).

Terapia adăugată în crizele convulsive mioclonice la pacienți cu Epilepsie Mioclonică Juvenilă adulți

și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani.

Eficacitatea levetiracetamului a fost stabilită într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, cu o durată de 16 săptămâni, la pacienți cu vârsta de 12 ani sau peste, cu diagnostic de epilepsie generalizată idiopatică, prezentând crize convulsive mioclonice în cadrul diferitelor sindroame. Majoritatea pacienților au fost încadrați cu diagnosticul de Epilepsie Mioclonică Juvenilă.

În acest studiu, levetiracetamul a fost utilizat în doză de 3000 mg/zi și administrat în două prize. S-a observat o reducere cu cel puțin 50% a zilelor cu crize convulsive mioclonice calculate săptămânal la 58,3% dintre pacienții tratați cu levetiracetam și la 23,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Prin continuarea tratamentului pe termen lung, 28,6% dintre pacienți nu au mai avut crize convulsive mioclonice cel puțin 6 luni și 21,0% nu au mai avut crize convulsive mioclonice cel puțin un an.

Terapia adăugată în crizele tonico-clonice primar generalizate la pacienți cu epilepsie generalizată idiopatică, adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani.

Eficacitatea levetiracetamului a fost stabilită într-un studiu dublu-orb, controlat placebo, cu o durată de 24 săptămâni, care a inclus pacienți adulți, adolescenți și un număr limitat de copii cu epilepsie generalizată idiopatică având crize tonico-clonice primar generalizate (TCPG) grupate în diferite sindroame (epilepsia mioclonică juvenilă, epilepsia de tip absență juvenilă, epilepsia de tip absență a copilului, epilepsia cu crize tonico-clonice la trezire). În acest studiu, levetiracetam a fost administrat în doze de 3000 mg/zi pentru adulți și adolescenți și de 60 mg/kg și zi pentru copii, administrat în două prize zilnice.

S-a observat o reducere cu cel puțin 50% a frecvenței crizelor convulsive TCPG calculate săptămânal la 72,2% dintre pacienții tratați cu levetiracetam și 45,2% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Prin continuarea tratamentului pe termen lung, 47,4% dintre pacienți nu au mai avut crize convulsive tonico-clonice cel puțin 6 luni și 31,5% nu au mai avut crize convulsive tonico-clonice cel puțin un an.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Profilul farmacocinetic a fost descris pentru administrare orală. O singură doză de 1500 mg levetiracetam diluată în 100 ml solvent compatibil și administrată în perfuzie intravenoasă timp de 15 minute este bioechivalentă cu o doză de 1500 mg levetiracetam administrat oral, sub forma a trei comprimate a 500 mg.

A fost evaluată administrarea intravenoasă a dozelor de până la 4000 mg diluate în 100 ml clorură de sodiu 0,9%, în perfuzie timp de 15 minute și a dozelor de până la 2500 mg diluate în 100 ml clorură de sodiu 0,9%, în perfuzie timp de 5 minute. Profilurile farmacocinetice și de siguranță nu au identificat probleme legate de siguranță.

Levetiracetamul este un compus solubil și permeabil. Profilul farmacocinetic este liniar, cu variabilitate intra- și interindividuală mică. Nu există o modificare a clearance-ului după administrări repetate. Profilul farmacocinetic independent față de timp a fost de asemenea confirmat la administrarea în perfuzie intravenoasă a 1500 mg de două ori pe zi, timp de 4 zile.

Nu există dovezi privind o variabilitate relevantă legată de rasă, sex sau ritm circadian. Profilul farmacocinetic la voluntarii sănătoși este comparabil cu cel la pacienții cu epilepsie.

Adulți și adolescenți

Distribuție

Concentrația plasmatică maximă (C_{max}) observată în cazul a 17 pacienți, după administrarea unei singure doze de 1500 mg, administrată în perfuzie intravenoasă timp de 15 minute, a fost de 51 ± 19 micrograme/ml (media aritmetică $\pm$ deviația standard).

Nu există date privind distribuția tisulară la om.

Atât levetiracetamul cât și metabolitul său activ nu se leagă semnificativ de proteinele plasmatice (< 10 %).

Volumul de distribuție al levetiracetamului este de aproximativ 0,5-0,7 l/kg, o valoare apropiată de volumul total al apei în organism.

Metabolizare

Levetiracetamul nu este metabolizat în proporție mare la om. Calea metabolică principală (24 % din doza administrată) este reprezentată de hidroliza enzimatică a grupării acetamidă. Formarea metabolitului principal, ucb L057 nu se realizează pe calea izoenzimelor citocromului hepatic P₄₅₀. Hidroliza grupării acetamidă a fost observată într-un număr mare de țesuturi, inclusiv celulele sanguine. Metabolitul ucb L057 este inactiv din punct de vedere farmacologic.

Au fost identificați alți doi metaboliți de importanță minoră. Unul dintre aceștia s-a obținut prin hidrolizarea inelului pirolidonic (1,6% din doză), iar cel de-al doilea prin desfacerea inelului pirolidonic (0,9% din doză). Alți metaboliți neidentificați reprezintă aproximativ 0,6% din doză.

Nu s-a observat o interconversie enantiomerică *in vivo* între levetiracetam și metabolitul său primar.

In vitro s-a observat că levetiracetam și metabolitul său principal nu inhibă activitatea izoenzimelor citocromului hepatic P₄₅₀ (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 1A2), glucuronil transferazei (UGT1A1 și UGT1A6) și epoxidhidroxilazei. Mai mult, levetiracetamul nu afectează *in vitro* glucuronoconjugarea acidului valproic.

În culturile de hepatocite umane, levetiracetamul are efect slab sau nu are efect asupra CYP1A2, SUL1E1 sau UGT1A1. Levetiracetamul determină o ușoară inducție a CYP2B6 și CYP3A4. Datele *in vitro* și datele despre interacțiunile *in vivo* referitoare la anticoncepționale orale, digoxină și warfarină indică faptul că nu este de așteptat o inducție enzimatică semnificativă *in vivo*. De aceea, interacțiunea levetiracetam cu alte substanțe sau invers este puțin probabilă.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică la adult este de 7±1 ore și nu variază în funcție de doză, cale de administrare sau administrare repetată. Clearance-ul mediu total pentru levetiracetam este de 0,96 ml/min și kg.

Calea principală de eliminare este prin urină, reprezentând aproximativ 95% din doză (aproximativ 93% este excretat în primele 48 ore). Excreția prin materii fecale reprezintă aproximativ 0,3% din doză.

Excreția urinară cumulată a levetiracetamului și a metabolitului său principal, reprezintă aproximativ 66%, respectiv 24 % din doză, în primele 48 ore.

Clearance-ul renal al levetiracetamului și al ucb L057 este 0,6 și, respectiv 4,2 ml/min și kg, indicând faptul că levetiracetamul este excretat prin filtrare glomerulară, cu o reabsorbție tubulară ulterioară și că metabolitul principal este excretat atât prin filtrare glomerulară cât și prin secreție tubulară activă. Eliminarea levetiracetamului este corelată cu clearance-ul creatininei.

Vârstnici

La vârstnici, timpul de înjumătățire plasmatică crește cu aproximativ 40% (10 până la 11 ore), din cauza scăderii funcției renale la acest grup de pacienți (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Atât clearance-ul aparent total al levetiracetamului cât și cel al metabolitului său principal sunt corelate cu clearance-ul creatininei. Ca urmare, la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (vezi pct. 4.2) se recomandă ajustarea dozei zilnice de întreținere de levetiracetam în funcție de clearance-ul creatininei.

La pacienții cu boală renală în stadiu final cu anurie, timpul de înjumătățire plasmatică a fost de aproximativ 25 ore, în perioada dintre două ședințe de dializă, respectiv de 3,1 ore în cadrul aceleiași ședințe de dializă.

Procentul de epurare a levetiracetamului a fost de 51% în cadrul unei sesiuni de dializă cu durata de 4 ore.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată nu s-au observat modificări semnificative ale clearance-ului levetiracetamului. La majoritatea subiecților cu insuficiență hepatică severă, clearance-ul levetiracetamului a fost redus cu mai mult de 50% ca urmare a insuficienței renale concomitente (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Copii (4 - 12 ani)

La copii nu a fost investigată farmacocinetica în urma administrării intravenoase. Totuși, pe baza caracteristicilor farmacocinetice ale levetiracetamului, ale farmacocineticii la adulți după administrarea intravenoasă și ale farmacocineticii la copil după administrarea orală, se apreciază că expunerea la levetiracetam (aria de sub curbă, ASC) este similară la pacienții pediatrici cu vârstă între 4 și 12 ani după administrarea intravenoasă și după administrarea orală.

După administrarea orală a unei doze unice (20 mg/kg) la copii cu epilepsie (6 - 12 ani), timpul de înjumătățire plasmatică al levetiracetamului a fost de 6 ore. Clearance-ul aparent total, ajustat în funcție de greutate, a fost cu 30% mai mare decât la adulții cu epilepsie.

După administrarea de doze repetate (20 până la 60 mg/kg și zi) la copii cu epilepsie (4 - 12 ani), levetiracetamul a fost absorbit rapid. Concentrația plasmatică maximă se obține la 0,5 până la 1 oră de la administrare. S-a observat o creștere liniară și proporțională cu doza a concentrației plasmatice maxime și ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de aproximativ 5 ore, iar clearance-ul aparent total de 1,1 ml/min și kg.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea și potențialul carcinogenic.

Reacții adverse neobservate în studii clinice, dar observate în cadrul studiilor la șobolan și în proporție mai mică la șoarece, la valori ale expunerii similare cu valorile expunerii la om și cu posibilă relevanță clinică, au fost modificări hepatice indicând un răspuns adaptativ, cum sunt creșterea masei hepatice, hipertrofie centrolobulară, infiltrare grasă și creșterea concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice.

Nu au fost observate reacții adverse asupra fertilității și performanței reproductive la masculii și femelele de șobolan la doze de până la 1800 mg/kg și zi (de 6 ori doza zilnică maximă recomandată la om, exprimată în mg/m² de suprafață corporală) la genitori și la generația F1 la urmași.

Au fost efectuate două studii cu privire la dezvoltarea embrio-fetală (DEF) la șobolani, utilizând doze de 400, 1200 și 3600 mg/kg și zi. Numai într-unul dintre cele două studii DEF, la administrarea dozei

de 3600 mg/kg și zi a existat o scădere ușoară a greutateii fetușilor, asociată cu o creștere limitată a anomaliilor/tulburărilor minore ale scheletului. Nu s-a observat niciun efect asupra mortalității embrionului și nicio creștere a incidenței malformațiilor. Valoarea la care nu se observă reacții adverse (NOAEL) a fost de 3600 mg/kg și zi pentru femelele gestante de șobolan (de 12 ori doza zilnică maximă recomandată la om, exprimată în mg/m² de suprafață corporală) și de 1200 mg/kg și zi pentru fetești.

Au fost efectuate patru studii cu privire la dezvoltarea embrio-fetală la iepure, utilizând doze de 200, 600, 800, 1200 și 1800 mg/kg și zi. Doza de 1800 mg/kg și zi a determinat o toxicitate maternă marcată și o scădere a greutateii fetușilor asociate cu o incidență crescută a fetușilor cu anomalii cardiovasculare/scheletice. Valoarea la care nu se observă reacții adverse (NOAEL) a fost < 200 mg/kg și zi pentru femele și de 200 mg/kg și zi pentru fetești (echivalentă cu doza zilnică maximă recomandată la om exprimată în mg/m² de suprafață corporală).

Un studiu cu privire la dezvoltarea peri- și postnatală a fost efectuat la șobolani utilizând levetiracetam în doze de 70, 350 și 1800 mg/kg și zi. Valoarea la care nu se observă reacții adverse (NOAEL) a fost ≥ 1800 mg/kg și zi pentru femelele F0 și pentru supraviețuirea, creșterea și dezvoltarea puilor F1 până la înțârcare (de 6 ori doza zilnică recomandată la om exprimată în mg/m² de suprafață corporală).

Studiile efectuate la nou-născuții și puii de șobolan și câine cu doze de până la 1800 mg/kg și zi (de 6-17 ori doza zilnică maximă recomandată la om exprimată în mg/m² de suprafață corporală), au demonstrat că nu au fost observate reacții adverse cu privire la vreunul dintre criteriile standard de dezvoltare sau maturizare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acetat de sodiu trihidrat
Acid acetic glacial
Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

Stabilitatea fizico-chimică în timpul utilizării pentru soluția reconstituită și păstrată în pungi din PVC a fost demonstrată pentru 24 ore la 30°C și la 2-8°C. Din punct de vedere microbiologic, dacă metoda de diluare nu exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare până la utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de 5 ml din sticlă (tip I) cu dop din cauciuc bromobutilic și o capsă din aluminiu.

Fiecare cutie conține 10 sau 25 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

A se vedea tabelul 1 pentru modul de preparare și administrare a Levetiracetam Hospira concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru a obține o doză zilnică totală de 500 mg, 1000 mg, 2000 mg sau 3000 mg, doza fiind administrată în două prize.

Tabelul 1. Mod de preparare și administrare a Levetiracetam Hospira concentrat pentru soluție perfuzabilă

Doză	Volum extras	Volum solvent	Durata perfuziei	Frecvența de administrare	Doza zilnică totală
250 mg	2,5 ml (jumătate de flacon de 5 ml)	100 ml	15 minute	De două ori pe zi	500 mg/zi
500 mg	5 ml (un flacon de 5 ml)	100 ml	15 minute	De două ori pe zi	1000 mg/zi
1000 mg	10 ml (două flacoane de 5 ml)	100 ml	15 minute	De două ori pe zi	2000 mg/zi
1500 mg	15 ml (trei flacoane de 5 ml)	100 ml	15 minute	De două ori pe zi	3000 mg/zi

Acest medicament este pentru utilizare unică, orice soluție rămasă neutilizată trebuie aruncată.

Levetiracetam Hospira concentrat pentru soluție perfuzabilă este compatibil fizic și stabil chimic atunci când se amestecă cu următorii solvenți:

- Soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)
- Soluție injectabilă de Ringer lactat
- Soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%)

Medicamentul care prezintă particule și modificări de culoare nu trebuie utilizat.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/889/001
EU/1/13/889/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 08 ianuarie 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 Noiembrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie cu 10 sau 25 flacoane

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
levetiracetam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon conține 500 mg/5 ml levetiracetam.
Fiecare ml conține levetiracetam 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Alte componente sunt acetat de sodiu trihidrat, acid acetic glacial, clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

500 mg/5 ml

10 flacoane

25 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă
A se dilua înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP
A se utiliza imediat după diluare.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/889/001
EU/1/13/889/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare pentru neincluderea textului în Braille acceptată.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Flacon de 5 ml

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml concentrat steril
levetiracetam
IV

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP
A se utiliza imediat după diluare.

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

500 mg/5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă levetiracetam

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să începeți să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Levetiracetam Hospira și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Levetiracetam Hospira
3. Cum să luați Levetiracetam Hospira
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Levetiracetam Hospira
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Levetiracetam Hospira și pentru ce se utilizează

Levetiracetam este un medicament antiepileptic (un medicament utilizat pentru tratamentul crizelor convulsive epileptice).

Levetiracetam Hospira este utilizat:

- ca tratament unic, la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 16 ani într-o anumită formă de epilepsie. Epilepsia este o afecțiune în care pacienții au crize convulsive (convulsii) repetate. Levetiracetam este utilizat pentru forma de epilepsie în care convulsiile afectează inițial o singură parte a creierului, dar care se pot extinde apoi către zone mai mari în ambele jumătăți ale creierului (crize convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară). Levetiracetam v-a fost prescris de medicul dumneavoastră pentru a reduce numărul crizelor.
- ca tratament adăugat, asociat altui medicament antiepileptic pentru:
 - crizele convulsive parțiale, cu sau fără generalizare, la adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 4 ani.
 - crizele convulsive mioclonice (contractii scurte, ca un șoc, ale unui mușchi sau ale unui grup de mușchi) la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani cu epilepsie mioclonică juvenilă.
 - crizele convulsive tonico-clonice primar generalizate (crize convulsive majore, incluzând pierderea cunoștinței) la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani cu epilepsie generalizată idiopatică (tipul de epilepsie despre care se crede că are o cauză genetică).

Levetiracetam Hospira concentrat pentru soluție perfuzabilă este o alternativă pentru pacienții la care administrarea orală a medicamentului antiepileptic levetiracetam este temporar imposibilă.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Levetiracetam Hospira

Nu luați Levetiracetam Hospira

- Dacă sunteți alergic la levetiracetam, derivați de pirolidonă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Levetiracetam Hospira adresați-vă medicului dumneavoastră

- Dacă aveți probleme cu rinichii, urmați sfatul medicului dumneavoastră. Acesta poate decide dacă doza administrată trebuie modificată.
- Dacă observați o încetinire a creșterii sau o dezvoltare pubertară anormală la copilul dumneavoastră, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.
- La un număr mic de pacienți tratați cu medicamente antiepileptice precum Levetiracetam Hospira s-a constatat apariția unor gânduri de autovătămare sau de sinucidere. Dacă aveți orice simptom de depresie și/sau ideatie suicidară, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.
- Dacă o rudă a dumneavoastră sau dumneavoastră aveți istoric medical de bătăi neregulate ale inimii (vizibil pe electrocardiogramă) sau dacă aveți o boală și/sau luați un tratament care vă predispune la bătăi neregulate ale inimii sau la dezechilibre electrolitice.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă vreuna dintre următoarele reacții adverse devine gravă sau durează mai mult de câteva zile:

- Gânduri anormale, senzație de iritare sau reacție mai agresivă decât de obicei sau dacă dumneavoastră sau familia și prietenii observați schimbări importante ale dispoziției sau comportamentului.
- Agravarea epilepsiei:
Crizele dumneavoastră convulsive epileptice se pot agrava în cazuri rare sau pot apărea mai des, în principal în prima lună după începerea tratamentului sau creșterea dozei. Dacă manifestați vreunul dintre aceste simptome noi în timp ce luați Levetiracetam Hospira, adresați-vă medicului cât mai curând posibil.
La o formă foarte rară de epilepsie cu debut timpuriu (epilepsie asociată cu mutații ale SCN8A) care provoacă mai multe tipuri de crize convulsive epileptice și pierderea abilităților, puteți observa prezența în continuare a crizelor convulsive epileptice sau agravarea acestora pe durata tratamentului dumneavoastră.

Dacă manifestați vreunul dintre aceste simptome noi în timp ce luați Levetiracetam Hospira, adresați-vă medicului cât mai curând posibil.

Copii și adolescenți

Levetiracetam Hospira nu este indicat la copii și adolescenți sub 16 ani ca tratament unic (monoterapie).

Levetiracetam Hospira împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Nu luați macrogol (un medicament utilizat ca laxativ) cu o oră înainte și o oră după luarea levetiracetamului, deoarece aceasta poate avea ca rezultat pierderea efectului.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Levetiracetam Hospira se poate utiliza în timpul sarcinii doar dacă, după o evaluare atentă, medicul dumneavoastră consideră necesar acest lucru. Nu trebuie să opriți tratamentul fără a discuta acest aspect cu medicul dumneavoastră. Riscul unor defecte (malformații) la naștere pentru făt nu poate fi complet exclus. Nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Levetiracetam Hospira vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi orice unelte sau utilaje, deoarece acesta vă poate provoca stare de somnolență. Aceasta se întâmplă îndeosebi la începutul tratamentului sau după creșterea dozei. Nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje până când nu se stabilește că abilitatea dumneavoastră pentru aceste activități nu este afectată.

Levetiracetam Hospira conține sodiu

O singură doză maximă de Levetiracetam Hospira concentrat conține 57 mg sodiu (19 mg sodiu pe flacon) echivalent cu 2,85% din doză maximă zilnică recomandată de sodiu pentru un adult. Acest lucru trebuie luat în considerare dacă urmați o dietă cu conținut controlat de sodiu.

3. Cum să luați Levetiracetam Hospira

Un medic sau o asistentă medicală vă va administra Levetiracetam Hospira sub formă de perfuzie intravenoasă.

Levetiracetam Hospira trebuie administrat de două ori pe zi, o dată dimineața și o dată seara, la aproximativ același moment al zilei.

Administrarea intravenoasă este o alternativă la administrarea orală. Puteți trece direct de la administrarea comprimatelor filmate sau administrarea soluției orale, la administrarea intravenoasă sau invers, fără ajustarea dozei. Doza dumneavoastră zilnică totală și frecvența administrării rămân aceleași.

Terapie adăugată și monoterapie (începând cu vârsta de 16 ani)

Adulți (≥18 ani) și adolescenți (12-17ani), cu greutate de 50 kg sau peste:

Doza recomandată: între 1000 mg și 3000 mg zilnic.

Când veți începe să luați Levetiracetam Hospira, medicul dumneavoastră vă va prescrie o **doză mai mică** în primele 2 săptămâni, apoi vă va prescrie cea mai mică doză zilnică.

Dozele recomandate la copii (4 - 11 ani) și adolescenți (12 - 17 ani) cu greutate sub 50 kg:

Doza recomandată: între 20 mg pe kg greutate corporală și 60 mg pe kg greutate corporală zilnic.

Mod și cale de administrare:

Levetiracetam Hospira este utilizat pentru administrare intravenoasă.

Doza recomandată va fi diluată în cel puțin 100 ml solvent compatibil și se administrează în perfuzie cu durată de 15 minute.

Pentru medici și asistente medicale, indicații mai detaliate pentru utilizarea corespunzătoare a Levetiracetam Hospira se regăsesc la punctul 6.

Durata tratamentului:

- Nu există experiență legată de administrarea intravenoasă a levetiracetamului pentru o perioadă mai mare de 4 zile.

Dacă încetați să luați Levetiracetam Hospira:

Similar altor medicamente antiepileptice, întreruperea tratamentului cu Levetiracetam Hospira trebuie făcută treptat, pentru a evita creșterea numărului de crize convulsive. Numai medicul poate decide întreruperea tratamentului cu Levetiracetam Hospira și vă va instrui în legătură cu modul în care se face aceasta, prin scăderea gradată a dozei administrate.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Informați-vă imediat medicul sau adresați-vă celei mai apropiate unități de primiri urgențe în cazul în care manifestați:

- slăbiciune, o stare de leșin sau amețală ori întâmpinați dificultăți la respirație, deoarece acestea pot indica o reacție alergică (anafilactică) gravă
- umflare a feței, buzelor, limbii și gâtului (edem Quincke)
- simptome asemănătoare gripei și o erupție trecătoare pe față, urmată de o erupție întinsă însoțită de febră, valori crescute ale enzimelor hepatice depistate la analizele de sânge și o creștere a numărului unui anumit tip de celule albe din sânge (eozinofilie), mărire a ganglionilor limfatici și implicarea altor organe ale corpului (Reacție adversă indusă de medicament, asociată cu eozinofilie și simptome sistemice (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, [DRESS]))
- simptome precum volum redus de urină, oboseală, greață, vărsături, confuzie și umflarea picioarelor, gleznelor sau labelor picioarelor, deoarece acestea pot indica o scădere bruscă a funcției rinichilor
- erupții trecătoare pe piele, care pot forma vezicule și se prezintă ca niște mici ținte (puncte centrale închise la culoare, înconjurate de o zonă mai palidă, cu un inel închis la culoare în jurul marginii) (*eritem polimorf*)
- o erupție întinsă cu vezicule și piele care se descuamează, în special în jurul gurii, nasului, ochilor și zonei genitale (*sindromul Stevens-Johnson*)
- o formă mai severă de erupție, care cauzează descuamarea pielii la peste 30% din suprafața corpului (*necroliză epidermică toxică*)
- semne de modificări psihice grave sau o persoană apropiată observă semne de confuzie, somnolență, amnezie (pierdere a memoriei), afectare a memoriei (uitare), comportament anormal sau alte semne de natură neurologică, inclusiv mișcări involuntare sau necontrolate. Acestea pot fi simptome ale encefalopatiei.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt rinofaringită, somnolență, durere de cap, oboseală și amețeli. La începutul tratamentului sau la creșterea dozei, anumite reacții adverse, cum sunt somnolența, oboseala și amețelile pot fi mai frecvente. Acestea vor diminua în timp.

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- rinofaringită;
- somnolență (apatie), dureri de cap.

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- anorexie (lipsă a poftei de mâncare);
- depresie, ostilitate sau agresivitate, anxietate, insomnie, nervozitate sau iritabilitate;
- convulsii, tulburări de echilibru, amețeli (senzație de dezechilibru), letargie (lipsă de energie și entuziasm), tremor (tremurături involuntare);
- vertij (senzație de învârtire);
- tuse;
- dureri abdominale, diaree, dispepsie (indigestie), vărsături, greață;
- erupții trecătoare pe piele;
- astenie/fatigabilitate (oboseală).

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- număr scăzut de plachete sanguine, număr scăzut de globule albe în sânge;
- scădere în greutate, creștere în greutate;
- tentativă de sinucidere și gânduri de sinucidere, tulburări mintale, comportament anormal, halucinații, furie, confuzie, atac de panică, instabilitate emoțională/modificări ale dispoziției, agitație;
- amnezie (pierdere a memoriei), afectare a memoriei (uitare), coordonare anormală/ataxie (afectarea mișcărilor coordonate), parestezii (furnicături), tulburări de atenție (incapacitate de concentrare);
- diplopie (vedere dublă), vedere încețoșată;

- valori mari/ anormale ale unor teste ale funcției ficatului;
- căderea părului, eczeme, mâncărime;
- slăbiciune musculară, mialgie (dureri musculară);
- leziuni.

Rare: pot afecta până la 1 din 1000 persoane

- infecții;
- număr scăzut al tuturor tipurilor de celule din sânge;
- reacții alergice severe (DRESS, reacție anafilactică [reacție alergică severă și importantă], edem Quincke [umflare a feței, buzelor, limbii și gâtului])
- Scădere a concentrației de sodiu din sânge;
- sinucidere, tulburări de personalitate (probleme de comportament), tulburări de gândire (gândire înceată, incapacitate de concentrare);
- delir;
- encefalopatie (vezi subpunctul „Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră” pentru o descriere detaliată a simptomelor);
- crizele convulsive se pot agrava sau pot apărea mai des;
- spasme musculare necontrolate care afectează capul, trunchiul și membrele, dificultăți de controlare a mișcărilor, hiperkinezie (hiperactivitate);
- modificare a ritmului bătăilor inimii (electrocardiogramă);
- pancreatită;
- insuficiență hepatică, hepatită;
- scăderea bruscă a funcției rinichilor;
- erupții trecătoare pe piele, care pot forma vezicule și se prezintă ca niște mici ținte (puncte centrale închise la culoare, înconjurate de o zonă mai palidă, cu un inel închis la culoare în jurul marginii) (*eritem polimorf*), o erupție întinsă cu vezicule și piele care se descuamează, în special în jurul gurii, nasului, ochilor și zonei genitale (*sindromul Stevens-Johnson*) și o formă mai severă, care cauzează descuamarea pielii la peste 30% din suprafața corpului (*necroliză epidermică toxică*),
- rabdomioliză (distrugerea țesutului muscular) însoțită de creșterea asociată a valorii creatin-fosfokinazei în sânge. Prevalența este semnificativ mai mare în cazul pacienților japonezi comparativ cu pacienții non-japonezi.
- șchiopătare sau dificultăți de mers;
- combinație de febră, rigiditate musculară, tensiune arterială și ritm al bătăilor inimii instabile, confuzie, nivel scăzut de conștiență (pot fi semne ale unei tulburări numite *sindrom neuroleptic malign*). Prevalența este semnificativ mai mare la pacienții de origine japoneză în comparație cu pacienții care nu sunt de origine japoneză.

Foarte rare: pot afecta până la 1 din 10000 persoane

- gânduri sau senzații nedorite repetate sau nevoia de a face ceva de mai multe ori (tulburare obsesiv-compulsivă) ;

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Levetiracetam Hospira

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și pe cutie după EXP:. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Levetiracetam Hospira

- Substanța activă este numită levetiracetam. Fiecare ml conține levetiracetam 100 mg.
- Celelalte componente sunt: acetat de sodiu trihidrat, acetic acid glacial, clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile (vezi pct.2 “Levetiracetam Hospira conține sodium”).

Cum arată Levetiracetam Hospira și ce conține cutia

Levetiracetam Hospira concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril) este o soluție limpede, incoloră.

Flacoanele de Levetiracetam Hospira concentrat pentru soluție perfuzabilă sunt ambalate într-o cutie de carton care conține 10 sau 25 flacoane de 5 ml.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Fabricantul

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

België/Belgique/Belgien

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: + 45 44 20 11 00

Malta

Drugsales Ltd
Tel: + 356 21 419 070/1/2

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ.: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 55 00

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Acest prospect a fost revizuit în luna/AAAA.

Alte surse de informații

Informații detaliate despre acest medicament puteți găsi pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <https://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Indicațiile pentru utilizarea corectă a Levetiracetam Hospira sunt prezentate la pct. 3.

Un flacon de Levetiracetam Hospira concentrat conține levetiracetam 500 mg (5 ml concentrat a 100 mg/ml). Pentru modalitatea de preparare și administrare a Levetiracetam Hospira concentrat în doză zilnică totală de 500 mg, 1000 mg, 2000 mg sau 3000 mg, divizată în două prize, a se vedea Tabelul 1.

Tabel 1. Prepararea și administrarea Levetiracetam Hospira concentrat

Doza	Volum extras	Volum solvent	Durata perfuziei	Frecvența de administrare	Doza zilnică totală
250 mg	2,5 ml (jumătate flacon de 5 ml)	100 ml	15 minute	De două ori pe zi	500 mg/zi
500 mg	5 ml (un flacon de 5 ml)	100 ml	15 minute	De două ori pe zi	1000 mg/zi
1000 mg	10 ml (două flacoane de 5 ml)	100 ml	15 minute	De două ori pe zi	2000 mg/zi
1500 mg	15 ml (trei flacoane de 5 ml)	100 ml	15 minute	De două ori pe zi	3000 mg/zi

Acest medicament este pentru utilizare unică, orice cantitate din soluția rămasă neutilizată trebuie aruncată.

Perioada de valabilitate după deschidere:

Stabilitatea fizico-chimică în timpul utilizării pentru soluția reconstituită și păstrată în pungi din PVC a fost demonstrată pentru 24 ore la 30°C și la 2-8°C. Din punct de vedere microbiologic, dacă metoda de diluare nu exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare până la utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

Levetiracetam Hospira concentrat este compatibil fizic și stabil chimic atunci când se amestecă cu următorii solvenți:

- Soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)
- Soluție injectabilă de Ringer lactat
- Soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%)