

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Levetiracetam SUN 100 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține levetiracetam 100 mg.

Fiecare flacon a 5 ml conține levetiracetam 500 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține sodiu 19 mg

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Lichid incolor, limpede.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Levetiracetam SUN 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 SUN este indicat ca terapie adăugată

- în tratamentul crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți cu epilepsie adulți, adolescenți copii și începând cu vârsta de 4 ani
- în tratamentul crizelor convulsive 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 SUN concentrat pentru soluție perfuzabilă este o alternativă pentru pacienții la care administrarea orală nu este temporar posibilă.

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 terapie 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 în prima zi.

Cu toate acestea, se poate administra o doză mai mică, de 250 mg de două ori pe zi, pe baza unei evaluări efectuată 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, doza fiind administrată de două ori pe zi, la interval de 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. Vezi secțiunea *Copii și adolescenți* pentru ajustări ale dozelor în funcție de greutate.

Durata tratamentului

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

Înteruperea tratamentului

Dacă administrarea de levetiracetam trebuie oprită, se recomandă întrerupere treptată (de exemplu la adulți și adolescenți cu greutate mai mare de 50 de 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 valoarea de 10 mg/kg, doza fiind administrată de două ori pe zi, la interval de două săptămâni).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (peste 65 ani)

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) exprimat în ml/min. Acesta poate fi estimat la adulți și adolescenți cu greutatea de 50 kg sau peste, pornind de la concentrația creatininei serice (mg/dl), după următoarea formulă:

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

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

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

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

Grup	Clearance-ul creatininei (ml/min și 1,73 m 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 în ml/min și 1,73 m² poate fi evaluat din determinarea creatininemiei (mg/dl), utilizând următoarea formulă (formulă Schwartz):

$$\text{CLcr (ml/min și 1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{înălțime (cm)} \times \text{ks}}{\text{creatinină serică (mg/dl)}}$$

ks = 0,55 pentru copii cu vârsta sub 13 ani și adolescenți de sex feminin; ks = 0,7 pentru adolescenți 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/min și 1,73 m ²)	Doza și frecvența administrării
		Copii cu vârsta peste 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 m².

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 SUN 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 (4-11 ani) și adolescenți (12-17 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 2 săptămâni. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficace pentru toate indicațiile.

Doza recomandată la copii și adolescenți cu greutatea de 50 kg sau peste este identică cu cea recomandată la 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.

Doze recomandate la 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 o soluție orală.

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

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

Siguranța și eficacitatea Levetiracetam SUN concentrat pentru soluție perfuzabilă nu au fost stabilite la sugari și copii cu vârstă mai mică de 4 ani.

Datele disponibile actual sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, însă nu poate fi făcută nici o recomandare privind dozajul.

Mod de administrare

Levetiracetam SUN 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

Insuficiență renală

Administrarea levetiracetamului 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.

Hemoleucogramă

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 (vezi pct. 4.8).

Suicid

La pacienții tratați cu medicamente antiepileptice (inclusiv levetiracetam) s-au raportat cazuri de suicid, tentativă de suicid, ideeație 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 ideeație 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 ideeație 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 apariției 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 consulte imediat medicul 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

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 sodiu 2,5 mmol (sau 57 mg) pe doza unică maximă (0,8 mmoli (sau 19 mg) pe flacon). A se lua în considerare de către pacienții cu diete controlate în sodiu.

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. Totuși, datele existente sugerează că în cazul copiilor, medicamentele antiepileptice inductoare enzimatic 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 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 cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să primească recomandări medicale de specialitate. Tratamentul 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 post-autorizare 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 levetiracetam. 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. Aceasta scădere este 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 urmărire clinică adecvată.

Alăptarea

Levetiracetamul se elimină 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 risc/beneficiu al acestui tratament 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 studii 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 lor 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 ($< 1/10000$).

Clasificarea MedDRA ASO	Categorია de frecvență				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Infecții și infestări	rinofaringită			infecții	
Tulburări hematologice și limfatice			trombocitopenie leucopenie	pancitopenie, neutropenie, agranulocitoză	
Tulburări ale sistemului imunitar				Reacție adversă indusă de medicament, asociată cu eozinofilie și simptome sistemice (<i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i> , DRESS), hipersensibilitate (inclusiv angioedem și anafilaxie)	
Tulburări metabolice și de nutriție		anorexie	scădere ponderală, creștere ponderală	hiponatremia	
Tulburări psihice		depresie, ostilitate/ agresivitate, anxietate, insomnie, nervozitate/iritabilitate	tentativă de suicid, idee suicidară, tulburări psihotice, comportament anormal, halucinații, furie, stare confuzională, atac de panică, labilitate emoțională/modificări ale dispoziției, agitație	suicid reușit, tulburări de personalitate, tulburări ale gândirii, delir	Tulburare obsesiv- compulsivă**
Tulburări ale sistemului nervos	somnolență, cefalee	convulsii, tulburări de echilibru, amețeli, letargie, tremor	amnezie, afectarea memoriei, tulburări de coordonare/ataxie, parestezii, tulburări de atenție	coreoatetoză , diskinezie, hiperkinezie, tulburări de mers, encefalopatie, epilepsie agravată, sindrom neuroleptic malign*	

Clasificarea MedDRA ASO	Categoria de frecvență				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Tulburări oculare			diplopie, vedere încețoșată		
Tulburări acustice și vestibulare		vertij			
<u>Tulburări cardiace</u>				Interval QT prelungit pe electrocardiogramă	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		tuse			
Tulburări gastro-intestinale		dureri abdominale, diaree, dispepsie, vărsături, greață		pancreatită	
Tulburări hepato-biliare			rezultate anormale ale testelor funcționale hepatice	insuficiență hepatică, hepatită	
Tulburări renale și ale căilor urinare				afecțiune renală acută	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		erupții cutanate tranzitorii	alopecie, eczemă, prurit	necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			slăbiciune musculară, mialgie	rabdomioliză și valoare serică crescută a creatinfosfokinazei*	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		astenie/fatigabilitate			
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			leziuni		

* Prevalența este semnificativ mai mare la pacienții japonezi, în comparație cu pacienții non-japonezi.

** 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.

Descrierea anumitor reacții adverse

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

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 vârsta 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 vârsta 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 vârsta 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 vârsta 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 vârsta cuprinsă între 4 și 16 ani, cu crize convulsive parțiale. S-a demonstrat că levetiracetamul nu a fost diferit 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**, așa 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 antiepileptice 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, studii *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, considerată 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 indus la șoarece. Aceste date sugerează că interacțiunea între 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 convulsive 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

Terapie adăugată în crizele convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți icu 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 sau 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 care au primit doze de 1000 mg, 2000 mg și, respectiv, 3000 mg levetiracetam și 12,6% dintre pacienții care au primit placebo.

Copii și adolescenți

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

Comparativ cu evaluarea inițială, la 44,6% dintre pacienții tratați cu levetiracetam și 19,6% dintre pacienții care au primit 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 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 icu 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 non-inferioritate cu carbamazepina cu eliberare controlată (CR) la care au participat 576 pacienți cu vârstă 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. Pacienții au primit 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 care au primit levetiracetam și la 72,8% dintre pacienții care au primit 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% (95% IC: -7,8 8,2). Mai mult de jumătate dintre pacienți au rămas fără crize convulsive timp de 12 luni (56,6% dintre pacienții care au primit levetiracetam și 58,5% dintre pacienții care au primit 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).

Terapie 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 placebo, cu o durată de 16 săptămâni, la pacienți în vârstă de cel puțin 12 ani, cu diagnostic de epilepsie generalizată idiopatică, prezentând crize convulsive mioclonice în cadrul diferitelor sindroame. Majoritatea pacienților au fost încadrați drept Epilepsie Mioclonică Juvenilă.

În acest studiu, levetiracetamul a fost utilizat în doză zilnică de 3000 mg și administrat în două doze. 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 23,3% dintre pacienții care au primit 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.

Terapie adăugată în crizele convulsive 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, pe o durată de 24 săptămâni, cu pacienți adulți, adolescenți și un număr limitat de copii cu epilepsie generalizată idiopatică având crize convulsive tonico-clonice primar generalizate (TCPG) grupate în diferite sindroame (epilepsie mioclonică juvenilă, epilepsia de tip absență juvenilă, epilepsia de tip absență a copilului, epilepsia cu crize convulsive tonico-clonice la trezire). În acest studiu, levetiracetam a fost utilizat în doze zilnice de 3000 mg pentru adulți și adolescenți și 60 mg/kg/zi pentru copii, administrat în două prize pe zi.

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 la 45,2% dintre pacienții care au primit 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 caracterizat pentru administrarea orală. O singură doză de 1500 mg levetiracetam diluat în 100 ml solvent compatibil și administrată în perfuzie intravenoasă cu durata de 15 minute este bioechivalentă cu 1500 mg levetiracetam administrat oral, sub forma a trei comprimate a 500 mg.

Au fost evaluate administrarea unor doze de până la 4000 mg diluate în 100 ml clorură de sodiu 0,9% în perfuzie intravenoasă cu durata de 15 minute și administrarea unor doze de până la 2500 mg diluate în 100 ml clorură de sodiu 0,9% în perfuzie intravenoasă cu durata de 5 minute. Profilele farmacocinetice și de siguranță nu au identificat implicații legate de siguranță.

Levetiracetamul este un compus foarte 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 al pacienților cu epilepsie.

Adulți și adolescenți

Distribuție

Concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) observate la 17 pacienți în urma unei singure administrări a 1500 mg în perfuzie intravenoasă cu durata de 15 minute au fost de $51 \pm 19 \mu\text{g/ml}$ (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. Producerea 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 hidroxilarea inelului piroolidonic (1,6% din doză), iar cel de-al doilea prin desfacerea inelului piroolidonic (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 levetiracetamul 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 influențează *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 levetiracetamului 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 materiile 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 subiecții cu boală renală în stadiul 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 subiecții 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, AUC) 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 (între 4 și 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 1,1ml/min și kg.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un 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 de urmași.

Au fost efectuate două studii cu privire la dezvoltare embrio-fetală (DEF) la șobolani, utilizând doze de 400, 1200 și 3600 mg/kg și zi. Numai într-unul dintre cele 2 studii DEF, la administrarea dozei de 3600 mg/kg și zi a existat o scădere ușoară a greutateii fetutilor, 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 fetus.

Au fost efectuate patru studii cu privire la dezvoltarea embrio-fetală la iepuri, 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 fetutilor asociate cu o incidență crescută a fetutilor cu anomalii cardiovasculare/scheletice. Valoarea la care nu se observă reacții adverse a fost < 200 mg/kg și zi pentru femele și 200 mg/kg și zi pentru fetus (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 a fost ≥ 1800 mg/kg și zi pentru femelele F0 și pentru supraviețuirea, creșterea și dezvoltarea puilor F1 până la înțarcare (de 6 ori doza zilnică maximă recomandată la om exprimată în mg/m² de suprafață corporală).

Studii efectuate la nou-născuții și la puii de câine și șobolan 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 să fie amestecat cu alte medicamente cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după diluare. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 ore la 2 - 8°C, decât în cazul în care diluția a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condiții de păstrare ale medicamentului diluat, a se vedea pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Levetiracetam SUN este ambalat într-un flacon de sticlă incoloră (tip I) tubular cu dop de cauciuc bromobutlic de culoare gri de 20 mm, sigilat cu un sigiliu din aluminiu „flip-top” de culoare albă. Fiecare cutie conține câte 10 flacoane.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pentru modalitatea de preparare și administrare a concentratului Levetiracetam SUN pentru soluție perfuzabilă 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 concentratului pentru soluție perfuzabilă de Levetiracetam SUN

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

Acest medicament este pentru utilizare unică; orice cantitate din soluție rămasă neutilizată trebuie aruncată.

Levetiracetam SUN concentrat pentru soluție perfuzabilă este compatibil fizic și stabil chimic pentru cel puțin 24 ore la temperaturi ambiante controlate de 15-25°C, atunci când este amestecat cu solvenții următori și se păstrează în pungi de PVC.

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%)

Nu trebuie utilizate produse care prezintă modificări de culoare sau care conțin particule. Orice produs neutilizat sau material trebuie eliminat în conformitate cu reglementările

locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Olanda

- **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/11/741/001

- **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 14 Decembrie 2011
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 14 Noiembrie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII 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 (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
NL-2132 JH Hoofddorp
Olanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII 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)**

Nu este cazul.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie cu 10 flacoane

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Levetiracetam SUN 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. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

500 mg/5 ml

10 flacoane conținând concentrat pentru soluție perfuzabilă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă.

A se citi prospectul 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

Sun Pharmaceutical Industries Europe BV
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/741/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

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 a 5 ml

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Levetiracetam SUN 100 mg/ml concentrat steril

levetiracetam

i.v.

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

1. Ce este Levetiracetam SUN și pentru ce se utilizează

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

Levetiracetam SUN este utilizat:

- ca tratament unic într-o anumită formă de epilepsie, la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 16 ani. 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 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 convulsive.
- ca terapie adăugată, în asociere cu alte medicamente antiepileptice (terapie adăugată) 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 SUN concentrat pentru soluție perfuzabilă este o alternativă pentru pacienții la care administrarea orală a levetiracetamului nu este temporar posibilă.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Levetiracetam SUN

Nu luați Levetiracetam SUN

- dacă sunteți alergic la levetiracetam, derivați de pirolidonă sau la oricare dintre celelalte

componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Levetiracetam SUN 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 dacă se produce 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 SUN s-a constatat apariția unor gânduri de auto-vătămare sau de sinucidere. Dacă aveți orice simptom de depresie și/sau ideea de suicidare, 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 predispozează 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.
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 SUN, adresați-vă medicului cât mai curând posibil.

Copii și adolescenți

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

Levetiracetam SUN împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați alte medicamente.

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 pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Levetiracetamul 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 SUN vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi orice unelte sau utilaje, deoarece 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 SUN conține sodiu

Doza unică maximă de Levetiracetam SUN concentrat conține sodiu 2,5 mmol (sau 57 mg) (0,8 mmoli (sau 19 mg) de sodiu pe flacon). A se lua în considerare dacă aveți o dietă controlată în sodiu.

3. Cum se administrează Levetiracetam SUN

Levetiracetam SUN se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă de către un medic sau o asistentă medicală.

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

Formula intravenoasă este o alternativă pentru administrarea orală.

Conversia la administrarea orală sau de administrarea orală, sub formă de comprimate filmate sau soluție orală, la administrarea intravenoasă poate fi făcută direct, fără ajustarea dozelor. Doza zilnică totală și frecvența de administrare pot fi păstrate.

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

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

Doza recomandată este cuprinsă între 1000 mg și 3000 mg zilnic.

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

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

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

Metoda și calea de administrare

Levetiracetam SUN este pentru administrare intravenoasă.

Doza recomandată trebuie să se dilueze în cel puțin 100 ml solvent compatibil și se administrează în perfuzie cu durata de 15 minute.

Mai multe detalii privind indicațiile de utilizare adecvată a Levetiracetam SUN, destinate medicilor și asistentelor medicale, sunt expuse la pct. 6.

Durata tratamentului

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

Dacă încetați să luați Levetiracetam SUN

Similar altor medicamente antiepileptice, întreruperea tratamentului cu Levetiracetam SUN trebuie făcută treptat, pentru a evita creșterea numărului de crize convulsive. Medicul trebuie să decidă întreruperea tratamentului cu Levetiracetam SUN 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 Levetiracetam SUN poate avea reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau mergeți la cel mai apropiat serviciu de urgență, dacă manifestați:

- slăbiciune, leșin sau amețeli sau aveți dificultate la respirație, deoarece acestea pot fi semne ale unei reacții alergice grave (anafilactice)
- umflare a feței, buzelor, limbii și gâtului (edem Quincke)
- simptome asemănătoare gripei și o erupție pe față, urmată de o erupție extinsă pe piele, însoțită de febră, valori crescute ale enzimelor hepatice observate la analizele de sânge și o creștere a unui tip de globule albe din sânge (eozinofilie) și mărire a ganglionilor limfatici (erupție cutanată medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice [DRESS])
- simptome cum ar fi un volum redus de urină, oboseală, greață, vărsături, confuzie și umflare la nivelul picioarelor, gleznelor sau tălpilor, deoarece acest lucru poate fi un semn de scădere bruscă a funcției rinichilor
- o erupție pe piele care se poate manifesta sub formă de vezicule care arată ca niște ținte mici (pete centrale închise la culoare înconjurate de o zonă palidă, cu un inel întunecat în jurul marginii) (eritem polimorf)
- o erupție generalizată, cu vezicule și descuamare a pielii, în special în jurul gurii, nasului, ochilor și organelor genitale (*sindrom Stevens-Johnson*)
- o formă mai severă de erupție pe piele, care provoacă descuamare a pielii pe mai mult de 30% din suprafața corpului (*necroliză epidermică toxică*)
- semne de modificări psihice grave sau cazul în care cineva din jurul tău observă semne de confuzie, somnolență (sommn), amnezie (pierdere a memoriei), tulburări de memorie (uitare), comportament anormal sau alte semne neurologice, inclusiv mișcări involuntare sau necontrolate. Acestea ar putea fi simptome ale unei encefalopatii.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt nazofaringită, somnolență, durere de cap, oboseală și amețeli. La începutul tratamentului sau la creșterea dozei unele 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, dureri de cap.

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- anorexie (lipsa 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 (pierderea 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 musculare)
- 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 [umflarea feței, buzelor, limbii și gâtului])
- scăderea 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
- scădere bruscă a funcției renale
- erupții pe piele care se pot manifesta sub forma de vezicule și care 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 pe mai mult de 30% din suprafața corpului (*necroliză epidermică toxică*)
- rabdmioliză (distrugere a țesutului muscular) și creștere asociată a valorilor creatinfosfokinazei în sânge. Frecvența de manifestare este semnificativ mai mare la pacienții japonezi, în comparație 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 sau farmacistului. Acestea includ orice 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 SUN

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe fiolă 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 SUN

- Substanța activă este levetiracetam. Fiecare ml conține levetiracetam 100 mg.
- Celelalte componente sunt: acetat de sodiu trihidrat, acid acetic glacial, clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Levetiracetam SUN și conținutul ambalajului

Levetiracetam SUN concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril) este un lichid limpede, incolor.

Levetiracetam SUN concentrat pentru soluție perfuzabilă este ambalat în cutii de carton conținând 10 flacoane de 5 ml.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentantul local al deținătorului autorizației de punere pe piață.

België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/

Danmark/Eesti/Ελλάδα/Ireland/Ísland/

Κύπρος/Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/

Malta/Nederland/Norge/Österreich/Portugal/

Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/

Nederlandene/Holland/Ολλανδία/The Netherlands/Holland/

Ολλανδία/Niederlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/

L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Paises Baixos/

Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna

Tel./тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./

+31 (0)23 568 5501

Deutschland

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH

Hemmelrather Weg 201

51377 Leverkusen

Germania

Tel. +49 214 403 99 0

Basics GmbH

Hemmelrather Weg 201

51377 Leverkusen

Deutschland

Tel. +49 214 403 99 0

España

Sun Pharma Laboratorios, S.L.

Rambla de Catalunya 53-55

08007 Barcelona

Espania

tel. +34 93 342 78 90

France

Polska

Ranbaxy (Poland) Sp. Z o. o.

ul. Kubickiego 11

02-954 Warszawa

Polska

tel. +48 22 642 07 75

România

Terapia S.A.

Str. Fabricii nr 124

Cluj-Napoca, Județul Cluj

România

tel. +40 (264) 501 500

Slovenija

Lenis farmacevtika d.o.o.

Litostrojska cesta 52

1000 Ljubljana

Slovenija

tel. +386 (0)1 235 07 00

Sun Pharma France
11-15, Quai Dion Bouton
92800 Puteaux
France
tel. +33 (0) 1 41 44 44 50

Hrvatska

Medicopharmacia d.o.o.
Ulica Pere Budmanija 5
10000 Zagreb
Hrvatska
tel. +385 1 5584 604

Italia

Sun Pharma Italia Srl
Viale Giulio Richard, 1
20143 Milano
Italia
tel. +39 02 33 49 07 93

United Kingdom (Northern Ireland)

Ranbaxy UK Ltd
a Sun Pharma Company
Millington Road 11
Hyde Park, Hayes 3
5th Floor
UB3 4AZ HAYES
Marea Britanie
tel. +44 (0) 113 3970870

Acest prospect a fost revizuit în {luna AAAA}.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

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

Un flacon de Levetiracetam SUN concentrat conține levetiracetam 500 mg (5 ml concentrat a 100 mg/ml). Pentru modalitatea de preparare și administrare a concentratului de Levetiracetam SUN 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 concentratului de Levetiracetam SUN

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

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

Perioada de valabilitate după deschidere: din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după diluare. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare până la utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 ore la 2 - 8°C, decât în cazul în care diluția a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

Levetiracetam SUN concentrat este compatibil fizic și stabil chimic pentru cel puțin 24 ore la temperaturi ambiante controlate de 15-25°C, atunci când este amestecat cu solvenții următori și se păstrează în pungi de PVC.

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%).