

## **REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Levetiracetam Arena 1000 mg comprimate filmate

### **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat filmat conține levetiracetam 1000 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 4 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimate filmate

Comprimate filmate, de formă oblongă, biconvexe, de culoare albă.

### **4. DATE CLINICE**

#### **4.1 Indicații terapeutice**

Levetiracetam Arena 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 Arena este indicată ca terapie adăugată

-- în tratamentul crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți cu epilepsie adulți, adolescenți, copii și sugari începând cu vârsta de 1 lună.

- în tratamentul crizelor mioclonice la pacienți cu Epilepsie Mioclonică Juvenilă adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani.

- în tratamentul crizelor tonico-clonice primare generalizate la pacienți cu Epilepsie Generalizată Idiopatică adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani.

#### **4.2 Doze și mod de administrare**

##### Doze

*Monoterapie la adulți și adolescenți cu vârsta peste 16 ani*

Doza recomandată pentru începerea tratamentului este de 250 mg de două ori pe zi și trebuie crescută după două săptămâni la o doză terapeutică inițială de 500 mg de două ori pe zi. În funcție de răspunsul clinic, doza poate fi ulterior mărită cu câte 250 mg de două ori pe zi, la interval de două săptămâni, până la o doză maximă de 1500 mg de două ori pe zi.

*Terapie adăugată la adulți (≥18 ani) și adolescenți (12 - 17 ani) cu greutatea 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. 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 500 mg de două ori pe zi, la interval de două până la patru săptămâni.

### Înteruperea tratamentului

În conformitate cu practica clinică, dacă tratamentul cu levetiracetam trebuie întrerupt, se recomandă întreruperea sa 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 sugari cu vârsta peste 6 luni, 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; la sugari (cu vârsta sub 6 luni); diminuarea dozei nu trebuie să depășească 7 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 ”Pacienți cu 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 ( $Cl_{cr}$ ) exprimat în ml/min. Acesta 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:

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

Apoi,  $Cl_{cr}$  este ajustat în funcție de suprafața corporală (SC) după cum urmează:

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

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

| Grup  | Clearance-ul creatininei (ml/min și 1,73 m <sup>2</sup> ) | Doze și frecvență de administrare               |
|---|---|---|
| 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  |   |   |
| Insuficiență renală severă  | 30-49   | 250 până la 750 mg de două ori pe zi            |
| Pacienți cu boală renală în stadiu terminal care efectuează ședințe de dializă <sup>(1)</sup> | < 30  | 250 până la 500 mg de două ori pe zi            |
|   | -   | 500 până la 1000 mg o dată pe zi <sup>(2)</sup> |

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

(2) După ședința de dializă, se recomandă administrarea unei doze suplimentare de 250 mg până la 500 mg.

La copiii 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, copii și sugari,  $Cl_{cr}$  exprimat în ml/min/1,73 m<sup>2</sup> poate fi evaluat din determinarea creatininemiei (mg/dl), utilizând următoarea formulă (formulă Schwartz):

$$Cl_{cr} \text{ (ml/min și 1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{înălțime (cm)} \times k_s}{\text{creatinină plasmatică (mg/dl)}}$$

$k_s = 0,45$  la sugari până la 1 an;  $k_s = 0,55$  pentru copii cu vârsta sub 13 ani și adolescenți de sex feminin;  $k_s = 0,7$  pentru adolescenții de sex masculin.

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

| Grup   | Clearance-ul creatininei (ml/min și 1,73m <sup>2</sup> ) | Doze și frecvența de administrare <sup>(1)</sup>   |  |
|--|--|--|--|
|  |  | Sugari cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 6 luni   | Sugari și copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 23 luni, copii și adolescenți cu greutatea sub 50 kg |
| Funcție renală normală   | > 80   | 7 până la 21 mg/kg de două ori pe zi               | 10 până la 30 mg/kg de două ori pe zi  |
| Insuficiență renală ușoară   | 50-79  | 7 până la 14 mg/kg de două ori pe zi               | 10 până la 20 mg/kg de două ori pe zi  |
| Insuficiență renală moderată   | 30-49  | 3,5 până la 10,5 mg/kg de două ori pe zi           | 5 până la 15 mg/kg de două ori pe zi   |
| Insuficiență renală severă   | < 30   | 3,5 până la 7 mg/kg de două ori pe zi              | 5 până la 10 mg/kg de două ori pe zi   |
| Pacienți cu boală renală în stadiu terminal care efectuează ședințe de dializă | --   | 7 până la 14 mg/kg o dată pe zi <sup>(2) (4)</sup> | 10 până la 20 mg/kg o dată pe zi <sup>(3) (5)</sup>  |

<sup>(1)</sup> În cazul în care este necesară administrarea de doze sub 250 mg și pentru doze a căror valoare nu este multiplu de 250 mg precum și atunci când nu se poate atinge doza recomandată administrând mai multe comprimate și la pacienții care nu pot înghiți comprimate, trebuie utilizat levetiracetam sub formă de soluție orală

<sup>(2)</sup> În prima zi a tratamentului cu levetiracetam se recomandă o doză de încărcare de 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg).

<sup>(3)</sup> În prima zi a tratamentului cu levetiracetam se recomandă o doză de încărcare de 15 mg/kg (0,15 ml/kg).

<sup>(4)</sup> După ședința de dializă, se recomandă o doză suplimentară de 3,5 până la 7 mg/kg (0,035 până la 0,07 ml/kg).

<sup>(5)</sup> După ședința de 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 m<sup>2</sup>.

### Copii și adolescenți

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

Comprimatul filmat nu este adecvat pentru utilizare la sugari și copii cu vârsta sub 6 ani.

Soluția orală de levetiracetam este forma farmaceutică adecvată pentru sugari și copii cu vârsta sub 6 ani.

În plus, comprimatele filmate nu sunt adecvate pentru tratamentul inițial la copii cu greutate mai mică de 25 kg, pentru pacienții care nu pot înghiți comprimatele filmate sau pentru administrarea dozelor mai mici de 250 mg.

În toate cazurile menționate mai sus, trebuie utilizat levetiracetam sub formă de soluție orală.

### *Monoterapie*

Siguranța și eficacitatea Levetiracetam Arena în monoterapie la copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile.

*Terapie adăugată la copii mici cu vârsta cuprinsă între 6 și 23 luni, copii (2 până la 11 ani) și adolescenți (12 până la 17 ani) cu greutate mai mică de 50 kg*

Levetiracetam soluție orală este forma farmaceutică adecvată pentru utilizare la sugari și copii cu vârsta sub 6 ani.

Pentru copii cu vârsta de 6 ani și peste, trebuie utilizată o soluție orală pentru doze mai mici de 250 mg, pentru doze a căror valoare nu este multiplu de 250 mg, atunci când doza recomandată nu poate fi atinsă luând mai multe comprimate și în cazul pacienților care nu pot înghiți comprimatele filmate. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficace. Doza de inițiere pentru un copil sau adolescent cu greutatea de 25 de kg trebuie să fie 250 mg de două ori pe zi, cu o doză maximă de 750 mg de două ori pe zi. Dozele recomandate la copii și adolescenți cu greutate de 50 kg și peste sunt similare celor pentru adulți.

*Terapie adăugată la sugari cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 6 luni*

Soluția orală este forma farmaceutică adecvată la sugari.

### Mod de administrare

Comprimatele filmate trebuie administrate pe cale orală, înghițite cu o cantitate suficientă de lichid, și pot fi administrate cu sau fără alimente. Doza zilnică este administrată în două prize egale.

## **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.

### 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.

### Copii și adolescenți

Comprimatul filmat nu este adecvat utilizării la sugari și copii cu vârsta sub 6 ani.

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.

Medicamentul conține lactoză monohidrat.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

## 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 levetiracetamul 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.

Ca și la adulți, nici în cazul copiilor și adolescenților cărora li s-a administrat levetiracetam în doze de până la 60 mg/kg și zi nu există dovezi de interacțiuni medicamentoase semnificative clinic.

O evaluare retrospectivă a interacțiunilor farmacocinetice la copii și adolescenți (cu vârsta de 4 până la 17 ani) cu epilepsie a confirmat că tratamentul adăugat 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 enzimatică cresc clearance-ul levetiracetamului cu 20%.

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor.

### Probenecid

Probenecid (500 mg de patru ori pe zi), un medicament blocant al secreției tubulare renale, inhibă clearance-ul renal al metabolitului primar, 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

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

### Laxative

Au existat raportări izolate despre diminuarea eficacității levetiracetamului atunci când laxativul osmotic macrogol a fost administrat concomitent cu levetiracetam utilizat oral. De aceea, macrogolul nu trebuie administrat pe cale orală cu o oră înainte și o oră după administrarea levetiracetamului.

### Alimente și alcool etilic

Cantitatea de levetiracetam absorbită nu a fost modificată de ingestia concomitentă de alimente, dar viteza absorbției a fost ușor redusă.

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

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### **Sarcina**

Datele post-autorizare din mai multe registre prospective referitoare la sarcină au furnizat dovezi privind rezultatul la peste 1.000 de femei expuse la monoterapie cu levetiracetam în cursul primului trimestru de sarcină. Privite global, aceste date nu sugerează o creștere substanțială a riscului de malformații congenitale majore, deși un risc teratogen nu poate fi complet exclus. Tratamentul cu mai multe medicamente antiepileptice se asociază cu un risc mai mare de malformații congenitale, comparativ cu monoterapia și, de aceea, trebuie luată în considerare monoterapia. Studiile la animale au arătat existența unei toxicități asupra funcției de reproducere (vezi pct.5.3).

Nu se recomandă administrarea levetiracetam în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu folosesc contraceptive, decât dacă este necesar din punct de vedere clinic.

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. Întreruperea tratamentului antiepileptic poate determina o agravare a bolii, periculoasă atât pentru mamă cât și pentru făt.

### **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 cu 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.

##### 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 consemnate 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  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $\leq 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

| Clasificarea MedDRA ASO             | Categorია de frecvență |   |  |  |
|-------------------------------------|------------------------|---|--|--|
|                                     | Foarte frecvente       | Frecvente                                     | Mai puțin frecvente  | 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 (DRESS)<br>Hipersensibilitate (inclusiv angioedem și anafilaxie) |
| Tulburări metabolice și de nutriție |                        | Anorexie                                      | Scădere ponderală, creștere ponderală                                      | hiponatriemie  |
| Tulburări psihice                   |                        | Depresie, ostilitate/agresivitate, anxietate, | Tentativă de suicid, ideeație suicidară, tulburări psihotice, comportament | Suicid reușit, tulburări de personalitate,   |

|  |                        |   |   |  |
|--|------------------------|---|---|--|
|  |                        | insomnie,<br>nervozitate/<br>iritabilitate                                  | anormal, halucinații,<br>furie, stare<br>confuzională, atac<br>de panică, labilitate<br>emoțională/modificări<br>ale dispoziției,<br>agitație | tulburări ale<br>gândirii  |
| Tulburări ale<br>sistemului<br>nervos  | Somnolență,<br>cefalee | Convulsii,<br>tulburări de<br>echilibru,<br>amețeli,<br>letargie,<br>tremor | Amnezie, afectare a<br>memoriei, tulburări<br>de<br>coordonare/ataxie,<br>parestezii, tulburări<br>de atenție                                 | Coreoatetoză,<br>diskinezie,<br>hiperkinezie                                       |
| Tulburări<br>oculare   |                        |   | Diplopie, vedere<br>încețoșată  |  |
| Tulburări<br>acustice și<br>vestibulare  |                        | Vertij  |   |  |
| Tulburări<br>respiratorii,<br>toracice și<br>mediastinale                          |                        | Tuse  |   |  |
| Tulburări<br>gastro-<br>intestinale  |                        | Dureri<br>abdominale,<br>diaree,<br>dispepsie,<br>vărsături,<br>greață      |   | Pancreatită  |
| Tulburări<br>hepatobiliare   |                        |   | Rezultate anormale<br>ale testelor<br>funcționale hepatice  | Insuficiență<br>hepatică,<br>hepatită  |
| Tulburări renale<br>și ale căilor<br>urinare                                       |                        |   |   | Afecțiune renală<br>acută  |
| Afecțiuni<br>cutanate și ale<br>țesutului<br>subcutanat                            |                        | Erupții<br>cutanate<br>tranzitorii  | Alopecie, eczemă,<br>prurit   | Necroliză<br>epidermică toxică,<br>sindrom Stevens-<br>Johnson, eritem<br>polimorf |
| Tulburări<br>musculo-<br>scheletice și ale<br>țesutului<br>conjunctiv              |                        |   | Slăbiciune<br>musculară, mialgie  | Rabdomioliză și<br>valoare serică<br>crescută a<br>creatinfosfokinazei*            |
| Tulburări<br>generale și la<br>nivelul locului<br>de administrare                  |                        | Astenie/<br>fatigabilitate  |   |  |
| Leziuni,<br>intoxicații și<br>complicații<br>legate de<br>procedurile<br>utilizate |                        |   | Leziuni   |  |



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

Cazurile de encefalopatie au fost rar observate după administrarea levetiracetamului. Aceste reacții adverse au apărut, în general, la începutul tratamentului (de la câteva zile până la câteva luni) și au fost reversibile după întreruperea tratamentului.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

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

În câteva cazuri de alopecie s-a observat recuperarea la întreruperea tratamentului cu levetiracetam. Supresia măduvei hematogene a fost identificată în câteva cazuri de pancitopenie.

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

În plus, 101 sugari cu vârsta mai mică 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 vârsta mai mică 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 cu placebo au fost în concordanță cu profilul de siguranță al levetiracetam observat 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 protocol 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 față de placebo (non inferioritate) în ceea ce privește modificarea față de valorile inițiale ale scorului „Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite” în populație, 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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

### Simptome

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

### Abordarea terapeutică în caz de supradozaj

În cazul supradozajului acut, evacuarea conținutului gastric se poate efectua prin lavaj gastric sau inducere de vărsături. Nu există antidot specific pentru levetiracetam. În caz de supradozaj cu levetiracetam tratamentul este simptomatic și poate include hemodializă. Prin dializă se îndepărtează 60% din levetiracetam și 74% din metabolitul primar.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: alte antiepileptice, codul ATC: N03AX14.

Substanța activă, levetiracetamul, este un derivat de pirolidonă (enantiomerul S al  $\alpha$ -etil-2-oxo-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  $\beta$ -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, 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 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 la animale, levetiracetamul induce o protecție privind apariția crizelor parțiale și primare generalizate, fără a avea un efect proconvulsivant. Metabolitul primar este inactiv. La om, s-a observat o acțiune atât în crizele epileptice parțiale cât și în cele generalizate (descărcare epileptiformă/răspuns

fotoparoxistic), fapt 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, copii și sugari începând cu vârsta de o lună:*

La pacienții adulți, eficacitatea levetiracetamului a fost stabilită în 3 studii dublu – orb, controlate cu 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 cărora li s-au administrat doze de levetiracetam de 1000 mg, 2000 mg și, respectiv, 3000 mg și la 12,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

#### *Copii și adolescenți*

La copii și adolescenți (4 – 16 ani), eficacitatea levetiracetamului a fost stabilită într-un studiu dublu- orb, controlat cu placebo, care a cuprins 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 prize 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 timp de cel puțin 6 luni iar 7,2% dintre pacienți nu au mai prezentat crize timp de cel puțin un an.

La sugari și copii (1 lună – 4 ani), eficacitatea levetiracetamului a fost stabilită într-un studiu dublu- orb, controlat cu placebo, care a inclus 116 pacienți și a avut o durată a tratamentului de 5 zile. În acest studiu, pacienților li s-a administrat o doză zilnică de 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg sau 50mg/kg sub formă de soluție orală, pe baza schemei de creștere a dozei în funcție de vârstă. În acest studiu, pentru sugari cu vârsta cuprinsă între o lună și șase luni s-a utilizat o doză de 20 mg/kg și zi, care a fost crescută până la 40 mg/kg și zi, și o doză de 25 mg/kg și zi, care a fost crescută până la 50 mg/kg și zi, pentru sugari și copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 4 ani. Doza zilnică totală s-a administrat în două prize.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost procentul de pacienți care au răspuns la tratament (procentul de pacienți cu reducere  $\geq 50\%$  a frecvenței medii zilnice a crizelor convulsive parțiale, comparativ cu valorile inițiale), evaluat în regim orb de un examinator central, utilizând o înregistrare EEG video cu o durată de 48 de ore. Analiza eficacității s-a efectuat la 109 pacienți care aveau cel puțin 24 de ore de înregistrări video EEG, atât în perioada inițială cât și în perioada de evaluare. 43,6% dintre pacienții tratați cu levetiracetam și 19,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo au fost considerați ca răspunzând la tratament. Rezultatele sunt concordante pentru toate grupele de vârstă. La continuarea tratamentului pe termen lung, 8,6% dintre pacienți nu au mai prezentat convulsii timp de cel puțin 6 luni și 7,8% dintre pacienți nu au mai prezentat convulsii timp de cel puțin 1 an.

35 de sugari cu vârsta mai mică de 1 an cu crize convulsive parțiale au fost expuși în studii clinice placebo-controlate, dintre care numai 13 au avut vârsta mai mică 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 administrat în monoterapie a fost stabilită într-un studiu dublu- orb, cu brațe paralele, de comparare tip non-inferioritate cu carbamazepina cu eliberare controlată (EC) la care au participat 576 pacienți cu vârsta de 16 ani sau mai mare, 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 EC 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 EC 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% (Î 95%: 7,8- 8,2). Mai mult de jumătate dintre pacienți nu au mai prezentat crize timp de 12 luni (56,6% dintre pacienții tratați cu levetiracetam și 58,5% dintre pacienții tratați cu carbamazepină EC).

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 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 cel puțin 12 ani, cu diagnostic de epilepsie generalizată idiopatică, prezentând crize mioclonice în cadrul diferitelor sindroame. Majoritatea pacienților au fost incluși în studiu cu diagnosticul de Epilepsie Mioclonică Juvenilă.

În acest studiu, levetiracetamul a fost utilizat în doză zilnică de 3000 mg și administrat în două prize. S-a observat o reducere cu cel puțin 50% a zilelor cu crize 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 mioclonice cel puțin 6 luni și 21,0% nu au mai avut crize mioclonice cel puțin un an.

#### *Terapia adăugată în crizele tonico-clonice primare 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 cu 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 primare generalizate (TCPG) grupate în diferite sindroame (epilepsie mioclonică juvenilă, epilepsia cu episoade de absență juvenilă, epilepsia cu episoade de absență a copilului, epilepsia cu crize tonico-clonice la trezire). În acest studiu, levetiracetamul a fost utilizat în doze zilnice de 3000 mg la adulți și adolescenți și în doze de 60 mg/kg și zi la copii; dozele au fost administrate în două prize.

S-a observat o reducere cu cel puțin 50% a frecvenței crizelor TCPG calculate săptămânal la 72,2% dintre pacienții tratați cu levetiracetam și la 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 tonico-clonice cel puțin 6 luni și 31,5% nu au mai avut crize tonico-clonice cel puțin un an.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Levetiracetamul este un compus foarte solubil și permeabil. Profilul farmacocinetic este liniar, cu variabilitate intra-și interindividuală mică. Nu există nicio modificare a clearance-ului după administrări repetate. Nu există dovezi privind o variabilitate relevantă legată de rasă, sex sau ritm circadian. Profilul farmacocinetic la voluntarii sănătoși este comparabil cu cel observat la pacienții cu epilepsie.

Datorită faptului că rata absorbției este liniară și completă, concentrația plasmatică poate fi calculată din doza de levetiracetam administrată pe cale orală, exprimată în mg/kg. De aceea nu este necesară monitorizarea concentrației plasmatice de levetiracetam.

S-a observat o corelație semnificativă atât la adulți cât și la copii între concentrația plasmatică și cea de la nivelul secreției salivare (raport concentrație salivară/ concentrație plasmatică cuprins între 1 și 1,7 pentru comprimate și la 4 ore după administrarea soluției orale).

### Adulți și adolescenți

### Absorbție

Levetiracetamul este rapid absorbit după administrare orală. Biodisponibilitatea după administrarea orală este apropiată de 100%.

Concentrația plasmatică maximă ( $C_{max}$ ) se obține la 1,3 ore de la administrare. Starea de echilibru se obține după 2 zile de administrare, de două ori pe zi.

Concentrația plasmatică maximă ( $C_{max}$ ) atinge valoarea de 31  $\mu\text{g/ml}$  după administrarea unei doze de 1000 mg o dată pe zi, respectiv de 43  $\mu\text{g/ml}$  după administrarea unei doze de 1000 mg de 2 ori pe zi. Cantitatea absorbită nu depinde de doză și nu este modificată de ingestia de alimente.

### Distribuție

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 primar, ucb L057, nu se realizează la nivelul citocromului hepatic P<sub>450</sub>. 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 componenți 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 primar nu inhibă activitatea izoenzimelor citocromului hepatic P450 (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 1A2), glucuronil transferazei (UGT1A1 și UGT1A6) și a epoxidhidroxilazei. Mai mult, levetiracetamul nu influențează *in vitro* glucuroconjugarea acidului valproic.

În culturile de hepatocite umane, levetiracetamul are efect slab sau nu are efect asupra CYP1A2, SULT1E1 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 prin eliminare la adulți este de  $7\pm 1$  ore și nu variază în funcție de doză, calea de administrare sau administrare repetată. Clearance-ul mediu pentru levetiracetam este de 0,96 ml/min și kg.

Calea principală de eliminare este prin urină, reprezentând aproximativ 95% din doză (aproximativ 93% se excretă în primele 48 ore). Excreția prin materiile fecale reprezintă aproximativ 0,3% din doză. Excreția urinară cumulată, a levetiracetamului și a metabolitului său primar, 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 primar 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 populație (vezi 4.2 „Doze și mod de administrare”).

### Insuficiență renală

Eliminarea levetiracetamului și a metabolitului său principal este corelată 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 anuric, timpul de înjumătățire plasmatică a fost de aproximativ 25 de ore în perioada dintre două ședințe de dializă și de 3,1 ore în cadrul aceleiași ședințe de dializă.

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

### Insuficiență hepatică

La subiecții cu insuficiență hepatică ușoară și 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)

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 ajustat în funcție de greutate a fost cu 30% mai mare decât la adulții cu epilepsie.

După administrarea orală 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 ( $C_{max}$ ) 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 a 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 de 1,1 ml/min și kg.

#### Sugari și copii (1 lună - 4 ani)

După administrarea la copii cu epilepsie (1 lună - 4 ani) a unei doze unice (20 mg/kg) din soluția orală 100 mg/ml, levetiracetamul a fost absorbit rapid iar concentrația plasmatică maximă ( $C_{max}$ ) s-a obținut la aproximativ 1 oră de la administrare. Rezultatele farmacocinetice au indicat un timp de înjumătățire plasmatică mai scurt (5,3 ore) față de adulți (7,2 ore) și un clearance mai rapid (1,5ml/min și kg) decât la adulți (0,96 ml/min și kg)

Într-o analiză farmacocinetică populațională, efectuată la pacienții cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 16 ani, greutatea corporală a fost corelată semnificativ cu clearance-ul aparent (clearance-ul a crescut cu creșterea greutății corporale) și cu volumul aparent de distribuție. De asemenea, vârsta a avut o influență asupra ambilor parametri. Acest efect a fost marcat la sugari și s-a redus cu înaintarea în vârstă, devenind nesemnificativ în jurul vârstei de 4 ani.

În ambele analize farmacocinetice populaționale, a existat o creștere de aproximativ 20% a clearance-ului aparent al levetiracetamului, atunci când a fost administrat concomitent cu un medicament antiepileptic inductor enzimatic.

### **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 carcinogen.

Reacțiile adverse neobservate în studii clinice dar observate în cadrul experimentelor efectuate 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: creștere a masei hepatice, hipertrofie centrolobulară, infiltrare grasă și creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice.

Nu au fost observate reacții adverse asupra fertilității și performanței reproductive la masculii și femelele de șobolan în cazul administrării de doze de până la 1800 mg/kg și zi (de 6 ori doza zilnică maximă recomandată la om, exprimată în mg/m<sup>2</sup> de suprafață corporală), atât la părinți cât și la generația F1.

Au fost efectuate două studii cu privire la dezvoltarea embrio-fetală (DEF) la șobolani la care s-au administrat 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 fetale, asociată cu o creștere limitată a modificărilor/anomaliilor 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/m<sup>2</sup> de suprafață corporală) și de 1200 mg/kg și zi pentru fetus.

Patru studii cu privire la dezvoltarea embrio-fetală au fost efectuate la iepuri la care s-au administrat 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 fetale, asociate cu o incidență crescută a fetușilor cu anomalii cardiovasculare/scheletice. Valoarea la care nu se observă reacții adverse a fost < 200 mg/kg și zi pentru femele și de 200 mg/kg și zi pentru fetus (echivalentă cu doza zilnică maximă recomandată la om exprimată în mg/m<sup>2</sup> de suprafață corporală).

Un studiu cu privire la dezvoltarea peri- și postnatală a fost efectuat la șobolani la care s-a administrat 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 înțârcare (de 6 ori doza zilnică maximă recomandată la om exprimată în mg/m<sup>2</sup> de suprafață corporală).

Studiile efectuate la nou-născuții și 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/m<sup>2</sup> de suprafață corporală), au demonstrat că nu au fost observate reacții adverse cu privire la niciunul dintre criteriile standard de dezvoltare sau maturizare.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Nucleu

Hidrogenofosfat de calciu dihidrat

Celuloză microcristalină

Crospovidonă tip A

Hidroxipropilceluloză

Film

Opadry OY-LS-28908 (II White) care conține:

Lactoză monohidrat

Dioxid de titan (E171)

Hipromeloză 15 Cp

Macrogol/PEG 4000

Hipromeloză 3 Cp

Hipromeloză 50 Cp

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al, a câte 5 comprimate filmate  
Cutie cu 4 blistere din PVC/Al, a câte 5 comprimate filmate  
Cutie cu 6 blistere din PVC/Al, a câte 5 comprimate filmate  
Cutie cu 10 blistere din PVC/Al, a câte 5 comprimate filmate  
Cutie cu 12 blistere din PVC/Al, a câte 5 comprimate filmate  
Cutie cu 20 blistere din PVC/Al, a câte 5 comprimate filmate  
Cutie cu 24 blistere din PVC/Al, a câte 5 comprimate filmate  
Cutie cu 40 blistere din PVC/Al, a câte 5 comprimate filmate

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Arena Group S.A.,  
Str. Ștefan Mihăileanu, nr. 31, Sector 2,  
București, 024022,  
România.

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

11119/2018/01-02-03-04-05-06-07-08

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Noiembrie 2018

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Septembrie, 2022

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .