REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Levetiracetam SaneXcel 250 mg comprimate filmate
Levetiracetam SaneXcel 500 mg comprimate filmate
Levetiracetam SaneXcel 1000 mg comprimate filmate

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conţine levetiracetam 250 mg.
Fiecare comprimat filmat conţine levetiracetam 500 mg.
Fiecare comprimat filmat conţine levetiracetam 1000 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Levetiracetam SaneXcel 250 mg comprimate filmate
Comprimate filmate oblongi de culoare albastră, cu dimensiuni de 12,9 x 6,0 mm, marcate cu “250” şi linie mediană pe aceeași față.
Linia mediană este doar pentru a facilita ruperea pentru o înghițire mai facilă și nu pentru a diviza în doze egale.

Levetiracetam SaneXcel 500 mg comprimate filmate
Comprimate filmate oblongi de culoare galbenă, cu dimensiuni de 16,5 x 7,6 mm, marcate cu “500” şi linie mediană pe aceeași față.
Linia mediană este doar pentru a facilita ruperea pentru o înghițire mai facilă și nu pentru a diviza în doze egale.

Levetiracetam SaneXcel 1000 mg comprimate filmate
Comprimate filmate oblongi de culoare albă, cu dimensiuni de 22,7 x 10,7 mm, marcate cu “1000” şi linie mediană pe aceeași față.
Linia mediană este doar pentru a facilita ruperea pentru o înghițire mai facilă și nu pentru a diviza în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Levetiracetam SaneXcel este indicat ca monoterapie în tratamentul crizelor convulsive parţiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienţi adulţi şi adolescenţi cu epilepsie nou diagnosticată, începând cu vârsta de 16 ani.

Levetiracetam SaneXcel este indicat ca terapie adăugată

- în tratamentul crizelor convulsive parţiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienţi cu epilepsie adulţi, adolescenți, copii şi sugari începând cu vârsta de 1 lună.
- în tratamentul crizelor mioclonice la pacienţi cu epilepsie mioclonică juvenilă, adulţi şi adolescenţi începând cu vârsta de 12 ani.
- în tratamentul crizelor tonico-clonice primare generalizate, la pacienţi cu epilepsie generalizată idiopatică, adulţi şi adolescenţi începând cu vârsta de 12 ani.

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

Crize convulsive parțiale
Doza recomandată pentru monoterapie (de la vârsta de 16 ani) și terapia adjuvantă este aceeași; conform cu mențiunea de mai jos.

Toate indicațiile

Adulţi (≥ 18 ani) şi adolescenţi (12-17 ani) cu greutate de 50 kg sau mai mult

Doza terapeutică iniţială este de 500 mg de două ori pe zi. Cu această doză se poate începe tratamentul din prima zi. Cu toate acestea, o doză inițială mai mică de 250 mg de două ori pe zi se poate administra pe baza evaluării de către medic a reducerii crizelor convulsive față de potențialele reacții adverse. Doza poate fi crescută la 500 mg de două ori pe zi, după două săptămâni.

În funcţie de răspunsul clinic şi de toleranţă, doza zilnică poate fi crescută până la 1500 mg, de două ori pe zi. Doza poate fi modificată în sensul creșterii sau scăderii cu câte 250 mg sau 500 mg de două ori pe zi, la interval de două până la patru săptămâni.

Adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani) cu greutatea sub 50 kg și copii începând cu vârsta de o lună.

Medicul trebuie să prescrie cea mai potrivită formă farmaceutică, marime de ambalaj și concentrație în funcție de greutate, vârstă și doză. A se consulta secțiunea despre *copii și adolescenți* pentru ajustarea dozelor în funcție de greutate.

Întreruperea tratamentului
În cazul în care trebuie întrerupt tratamentul cu levetiracetam, se recomandă întreruperea lui gradată (*de exemplu* la adulţi şi adolescenţi cu greutate de 50 kg sau mai mult: scăderi 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 şi adolescenţi cu greutatea sub 50 kg: scăderea dozei nu va depăşi 10 mg/kg de două ori pe zi, la interval de două săptămâni; la sugari (cu vârsta sub 6 luni): scăderea dozei nu trebuie să depăşească 7 mg/kg de două ori pe zi, la interval de două săptămâni).

Grupe speciale de pacienţi

Vârstnici (peste 65 ani)
La pacienţii vârstnici cu disfuncţie renală se recomandă ajustarea dozei (vezi mai jos ”Insuficienţă renală”).

Insuficienţă renală

Doza zilnică trebuie individualizată în raport cu funcţia renală.

Pentru pacienţii adulţi se ia în considerare următorul tabel şi 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 adulţi şi adolescenţi cu greutatea de 50 kg sau mai mult, pornind de la concentraţia creatininei plasmatice (mg/dl), după următoarea formulă:

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

Apoi Cl_{cr} este ajustat în funcţie de suprafaţa corporală (SC) după cum urmează:

$$Cl_{cr}\ (ml/min/1.73\ m^2) = \frac{Cl_{cr}\ (ml/min)}{\text{SC subiect } (m^2)} \times 1{,}73$$

Ajustarea dozei la pacienţi adulţi şi adolescenţi cu greutate de 50 kg sau peste, cu insuficienţă renală:

Grup	Clearance-ul creatininei (ml/min/1,73 m^2)	Doze şi frecvenţă de administrare
Funcţie renală normală	≥ 80	500 până la 1500 mg de două ori pe zi
Insuficienţă renală uşoară	50-79	500 până la 1000 mg de două ori pe zi
Insuficienţă renală moderată	30-49	250 până la 750 mg de două ori pe zi
Insuficienţă renală severă	< 30	250 până la 500 mg de două ori pe zi
Pacienţi cu boală renală în stadiu terminal care efectuează şedinţe 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 insuficienţă renală, dozele de levetiracetam trebuie ajustate pe baza funcţiei renale, deoarece eliminarea acestuia este dependentă de funcţia renală. Această recomandare se bazează pe rezultatele unui studiu efectuat la adulţi cu insuficienţă renală.

Pentru adolescenţi tineri, copii şi sugari, Cl_{cr} exprimat în ml/min şi 1,73 m_2 poate fi evaluat din determinarea creatininemiei (mg/dl), utilizând următoarea formulă (formula Schwartz):

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

ks= 0.45 la sugari până la 1 an; ks= 0.55 pentru copii cu vârsta sub 13 ani şi adolescenţi de sex feminin; ks= 0.7 pentru adolescenţii de sex masculin

Ajustarea dozei la sugari, copii şi adolescenţi cu greutate mai mică de 50 kg, cu insuficienţă renală

Grup	Clearance-ul creatininei (ml/min/1,73m^2)	Doze şi frecvenţă de administrare	
		Sugari cu vârsta cuprinsă între 1 lună şi 6 luni	Sugari cu vârsta cuprinsă între 6 şi 11 luni, copii mici (12-23 luni), copii şi adolescenţi cu greutatea sub 50 kg
Funcţie renală normală	> 80	7 până la 21 mg/kg (0,07 până la 0,21 ml/kg) de două ori pe zi	10 până la 30 mg/kg (0,10 până la 0,30 ml/kg) de două ori pe zi
Insuficienţă renală uşoară	50-79	7 până la 14 mg/kg (0,07 până la 0,14 ml/kg) de două ori pe zi	10 până la 20 mg/kg (0,10 până la 0,20 ml/kg) de două ori pe zi

Insuficienţă renală moderată	30-49	3,5 până la 10,5 mg/kg (0,035 până la 0,105 ml/kg) de două ori pe zi	5 până la 15 mg/kg (0,05 până la 0,15 ml/kg) de două ori pe zi
Insuficienţă renală severă	< 30	3,5 până la 7 mg/kg (0,035 până la 0,07 ml/kg) de două ori pe zi	5 până la 10 mg/kg (0,05 până la 0,10 ml/kg) de două ori pe zi
Pacienţi cu boală renală în stadiu terminal care efectuaeză şedinţe de dializă	--	7 până la 14 mg/kg (0,07 până la 0,14 ml/kg) o dată pe zi [(2) (3)]	10 până la 20 mg/kg (0,10 până la 0,20 ml/kg) o dată pe zi [(3) (5]

[(1)] Levetiracetam sub formă de soluţie orală trebuie utilizat în cazul dozelor sub 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 şi în cazul pacienţilor ce nu pot înghiţii comprimatele filmate.
[(2)] În prima zi a tratamentului cu levetiracetam se recomandă o doză de încărcare de 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg).
[(3)] În prima zi a tratamentului cu levetiracetam se recomandă o doză de încărcare de 15 mg/kg (0,15 ml/kg).
[(4)] După dializă, se recomandă o doză suplimentară de 3,5 până la 7 mg/kg (0,035 până la 0,07 ml/kg).
[(5)] După dializă, se recomandă o doză suplimentară de 5 până la 10 mg/kg (0,05 până la 0,10 ml/kg).

Insuficienţă hepatică
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată. La pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, clearance-ul creatininei poate subestima insuficienţa renală.
De aceea, se recomandă o scădere cu 50% a dozei zilnice de întreţinere atunci când clearance-ul creatininei este < 60 ml/min şi 1,73 m^2.

Copii şi adolescenţi
Medicul trebuie să prescrie forma farmaceutică, forma de prezentare şi concentraţia cea mai adecvată în funcţie de vârstă, greutate şi doză.

Comprimatul filmat nu este adecvat pentru utilizare la sugari şi copii cu vârsta sub 6 ani. Levetiracetam soluţie orală este forma farmaceutică preferată pentru utilizare în această populaţie. În plus, comprimatele filmate nu sunt adecvate pentru începerea tratamentului la copii cu greutatea mai mică de 25 kg, pentru pacienţii ce nu pot înghiţi comprimatele filmate sau pentru administrarea dozelor sub 250 mg. În toate cazurile enumerate mai sus trebuie utilizat levetiracetam sub formă de soluţie orală.

Monoterapie
Siguranţa şi eficacitatea levetiracetam în monoterapie la copii şi adolescenţi 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 mai mult, cu crize convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, cu epilepsie nou diagnosticată
Vă rugăm să consultați secțiunea de mai sus despre Adulți (≥18 ani) și adolescenți (cu vârsta de 12 până la 17 ani) cu greutatea de 50 kg sau mai mult.

Terapie adăugată la sugari şi copii mici cu vârsta cuprinsă între 6 şi 23 luni, copii (2 până la 11 ani) şi adolescenţi (12 până la 17 ani) cu greutate sub 50 kg

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

Pentru copii cu vârsta de 6 ani sau peste, levetiracetam soluţie orală trebuie utilizat pentru doze sub 250 mg, doze a căror valoare nu este multiplu de 250 mg, atunci când doza recomandată nu poate fi atinsă luând mai multe comprimate și pentru pacienții care nu pot înghiţi comprimatele.

Trebuie utilizată cea mai mică doză eficace pentru toate indicațiile. Doza de inițiere pentru un copil sau adolescent cu greutate de 25 kg trebuie să fie 250 mg de două ori pe zi, cu o doză maximă de 750 mg de două ori pe zi.
Doza recomandată la copii şi adolescenţi cu greutatea de 50 de kg sau peste este aceeași ca la adulți pentru toate indicațiile.

Vă rugăm să consultați secțiunea de mai sus pentru toate indicațile despre *adulți (≥18 ani) și adolescenți (cu vârsta de 12 până la 17 ani) cu greutatea de 50 kg sau mai mult.*

Tratament adăugat la sugari cu vârsta cuprinsă între o lună şi 6 luni
Soluţia orală este forma farmaceutică adecvată la sugari.

Mod de administrare
Comprimatele filmate trebuie administrate pe cale orală, înghiţite cu o cantitate suficientă de lichid şi pot fi administrate cu sau fără alimente. Un gust amar poate fi observat după administrarea orală a levetiracetamului. Doza zilnică este administrată în două prize egale.

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitatea la substanţa activă, la alţi derivaţi de pirolidonă sau la oricare dintre excipienţii menţionaţi la pct. 6.1.

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Disfuncţie renală
Administrarea levetiracetam la pacienţii cu insuficienţă renală poate necesita ajustarea dozei. La pacienţii cu insuficienţă hepatică severă se recomandă evaluarea funcţiei renale înainte de alegerea dozei (vezi pct. 4.2).

Afecţiune renală acută
Utilizarea levetiracetamului a fost foarte rar asociată cu o afecţiune 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. Hemoleucograme complete sunt recomandate la pacienţii care prezintă slăbiciune importantă, pirexie, infecții recurente sau tulburări de coagulare (vezi pct. 4.8).

Suicid
La pacienții trataţi cu medicamente antiepileptice (inclusiv levetiracetam) s-au raportat cazuri de suicid, tentativă de suicid, ideaţie suicidară şi comportament suicidar. În urma unei metaanalize a studiilor clinice randomizate, controlate cu placebo, în care s-au utilizat medicamente antiepileptice, s-a evidenţiat un risc uşor crescut de apariţie a gândurilor suicidare şi comportamentului suicidar. Mecanismul care a determinat apariţia acestui risc nu este cunoscut.

Din acest motiv, pacienţii trebuie monitorizaţi în scopul identificării semnelor de depresie şi/sau ideaţie suicidară şi comportament suicidar şi trebuie avută în vedere iniţierea unui tratament adecvat. Pacienţilor (şi persoanelor care au grijă de aceştia) trebuie să li se recomande să ceară sfatul medicului în cazul apariţiei semnelor de depresie şi/sau de ideaţie suicidară şi comportament suicidar.

Comportamente anormale și agresive
Levetiracetam poate provoca simptome psihotice și anomalii de comportament, inclusiv iritabilitate și agresivitate. Pacienții trataţi cu levetiracetam trebuie monitorizați pentru apariţia/depistarea semnelor psihiatrice care sugerează schimbări importante ale stării de spirit și / sau ale personalității. Dacă se

observă astfel de comportamente, trebuie luată în considerare adaptarea tratamentului sau întreruperea treptată. Dacă se ia în considerare întreruperea, consultați pct. 4.2.

Agravarea convulsiilor
Ca și în cazul altor tipuri de medicamente antiepileptice, levetiracetamul poate exacerba rareori frecvența sau severitatea convulsiilor. Acest efect paradoxal a fost raportat în cea mai mare parte în prima lună după inițierea levetiracetamului sau creșterea dozei și a fost reversibil după întreruperea tratamentului sau scăderea dozei. Pacienții trebuie sfătuiți să-și consulte medicul imediat 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 al electrocardiogramei
Au fost observate cazuri rare de prelungire a intervalului QT ECG în timpul supravegherii după punerea pe piață. Levetiracetam trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu prelungirea intervalului QTc, la pacienții tratați concomitent cu medicamente care afectează intervalul QTc sau la pacienții cu boli cardiace preexistente relevante sau tulburări electrolitice.

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

Datele disponibile la copii, nu sugerează o influenţă a levetiracetamului asupra creşterii şi pubertăţii. Totuşi, rămân necunoscute efectele pe termen lung ale tratamentului cu levetiracetam la copii asupra procesului de învăţare, inteligenţei, creşterii, funcţiilor endocrine, pubertăţii şi potenţialului fertil.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Medicamente antiepileptice
Datele din studiile clinice desfăşurate înainte de punerea pe piaţă, efectuate la adulţi, indică faptul că levetiracetamul nu influenţează concentraţiile plasmatice ale altor medicamente antiepileptice (fenitoină, carbamazepină, acid valproic, fenobarbital, lamotrigină, gabapentină şi primidonă) şi că aceste medicamente antiepileptice nu influenţează farmacocinetica levetiracetamului.

În concordanţa cu datele obţinute la pacienţii adulţi, nici în cazul copiilor şi adolescenţilor care au utilizat levetiracetam în doze de până la 60 mg/kg zilnic, nu au existat dovezi de interacţiuni medicamentoase semnificative clinic.
O evaluare retrospectivă a interacţiunilor farmacocinetice la copii şi adolescenţi (4-17 ani) cu epilepsie a confirmat că tratamentul adăugat cu levetiracetam administrat oral nu a influenţat concentraţia plasmatică la starea de echilibru a carbamazepinei şi valproatului, administrate concomitent. Totuşi, datele existente sugerează că, în cazul copiilor, medicamentele antiepileptice inductoare enzimatice cresc clearance-ul levetiracetamului cu 20%. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor.

Probenecid
Probenecidul (500 mg de patru ori pe zi), o substanţă care blochează secreţia tubulară renală, inhibă clearance-ul renal al metabolitului primar, dar nu şi pe cel al levetiracetamului. Totuşi, concentraţia plasmatică a acestui metabolit rămâne scăzută.

Metotrexat
A fost raportată o scădere a clerance-ului metotrexatului în momentul administrării concomitente de levetiracetam şi metotrexat, având ca rezultat o concentraţie plasmatică crescută/prelungită de metotrexat, până la valori potenţial toxice. Concentraţiile plasmatice ale levetiracetamului şi metotrexatului trebuie atent monitorizate la pacienţii cărora li se administrează concomitent aceste două medicamente.

Contraceptive orale şi alte interacţiuni farmacocinetice
O doză zilnică de 1000 mg levetiracetam nu a influenţat farmacocinetica contraceptivelor orale (etinilestradiol şi levonorgestrel); parametrii endocrini (hormonul luteinizant şi progesteronul) nu au fost modificaţi. O doză zilnică de 2000 mg levetiracetam nu a modificat farmacocinetica digoxinei şi warfarinei; timpul de protrombină nu a fost modificat.

Administrarea concomitentă cu digoxină, contraceptive orale şi warfarină nu a influenţat farmacocinetica levetiracetamului.

Laxative
Au existat raportări izolate despre diminuarea eficacităţii 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 de şi la o oră după administrarea levetiracetamului.

Alimente şi alcool
Cantitatea de levetiracetam absorbită nu a fost modificată de ingestia concomitentă de alimente, dar viteza absorbţiei a fost uşor redusă.
Nu sunt disponibile date privind interacţiunea dintre levetiracetam şi alcoolul etilic.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Femei cu potențial fertil
Trebuie oferite sfaturi de specialitate femeilor femeilor care au un potențial fertil. Tratamentul cu levetiracetam trebuie revizuit atunci când o femeie plănuiește să aibă un copil. La fel ca toate medicamentele antiepileptice, întreruperea bruscă a levetiracetamului trebuie evitată deoarece poate conduce la episoade convulsive ce pot avea efecte grave pentru femeie și copilul nenăscut.
Monoterapia trebuie preferată atunci când este posibil deoarece terapia cu multiple medicamente antiepileptice MAE poate fi asociată cu un risc crescut de malformații congenitale decât monoterapia în funcție de antiepilepticele asociate.

Sarcina
O cantitate mare de date post-autorizare pe femeile gravide expuse la levetiracetam în monoterapie (mai mult de 1800, din care mai mult de 1500 expuse în primul trimestru de sarcină) nu au sugerat o creștere a riscului malformații congenitale majore. Este disponibilă o cantitate limitată de dovezi asupra neurodezvoltării la copii expusi la levetiracetam în monoterapie *in utero*. Datele din două studii observaționale de tip registru bazat pe populație efectuate în mare măsură asupra aceluiași set de date din țările nordice și incluzând peste 1 000 de copii născuți de femei cu epilepsie, expuși prenatal la levetiracetam în monoterapie, nu sugerează un risc crescut de tulburări de spectru autist sau dizabilitate intelectuală comparativ cu copiii născuți de femei cu epilepsie care nu au fost expuși *in utero* la un medicament antiepileptic. Durata medie de urmărire a copiilor din grupul cu levetiracetam a fost mai scurtă decât în cazul grupului de copii care nu au fost expuși la niciun medicament antiepileptic (de exemplu, 4,4 ani față de 6,8 ani într-unul din studii).

Levetiracetamul poate fi utilizat în timpul sarcinii, dacă după o atentă verificare se consideră clinic necesar. În asemenea cazuri, se recomandă cea mai mică doză eficientă.

Modificările fiziologice din timpul sarcinii pot influenţa concentraţia plasmatică a levetiracetamului. A fost observată scăderea concentraţiilor plasmatice ale levetiracetamului în timpul sarcinii. Aceasta scădere este mai pronunţată în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină (până la 60% din concentraţia plasmatică iniţială înainte de sarcină). La femeia gravidă, tratată cu levetiracetam, trebuie să se asigure o abordare clinică adecvată.

Alăptarea
Levetiracetamul este excretat în laptele matern 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 evaluat luând în considerare importanţa alăptării.

Fertilitatea
Studiile la animale nu au evidenţiat efecte asupra fertilităţii (vezi pct. 5.3). Nu sunt disponibile date clinice; nu se cunoaşte riscul potenţial la om.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Levetiracetamul are o influenţă minoră sau moderată asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Din cauza unei posibile sensibilităţi individuale diferite, unii pacienţi pot prezenta, în special la începutul tratamentului sau după creşterea dozei, somnolenţă sau alte simptome la nivelul sistemului nervos-central. De aceea, se recomandă precauţie la aceşti pacienţi când desfăşoară activităţi ce necesită abilitate, de exemplu conducerea vehiculelor și sau manevrarea utilajelor. Pacienţii sunt sfătuiţi să nu conducă vehicule şi să nu folosească utilaje, până când nu se stabileşte că abilitatea lor pentru aceste activităţi nu este afectată.

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă

Reacţiile adverse cel mai frecvent raportate au fost rinofaringită, somnolenţă, cefalee, fatigabilitate şi ameţeli. Profilul evenimentelor adverse prezentat mai jos se bazează pe analiza coroborată a datelor ce provin din studii clinice controlate placebo, pentru toate indicaţiile studiate, care au inclus un total de 3416 pacienţi trataţi cu levetiracetam. La aceste date se adaugă utilizarea levetiracetam în studii de extensie corespunzătoare, de tip deschis, precum şi date provenite din utilizarea după punerea pe piaţă. Profilul de siguranţă al levetiracetam este, în general, similar la toate categoriile de vârstă (pacienţi adulţi şi copii şi adolescenţi) şi pentru toate indicaţiile aprobate în epilepsie.

Lista reacţiilor adverse sub formă de tabel

Reacţiile adverse observate în studiile clinice (la adulţi, adolescenţi, copii şi sugari > 1 lună) şi din experienţa după punerea pe piaţă sunt prezentate în următorul tabel, în funcţie de sistemul afectat şi de frecvenţă. Reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii şi frecvenţei acestora, definită după cum urmează: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000) şi foarte rare (≤ 1/10000).

Clasificarea MedDRA ASO	Categoria de frecvenţă				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puţin frecvente	Rare	Foarte rare
Infecţii şi infestări	rinofaringită			infecţii	
Tulburări hematologice şi limfatice			trombocitopenie leucopenie	pancitopenie, neutropenie, agranulocitoză	
Tulburări ale sistemului imunitar				Reacţie adversă indusă de medicament, asociată cu eozinofilie şi simptome sistemice (DRESS) [(1)] Hipersensibilitate (inclusiv angioedem și anafilaxie)	
Tulburări metabolice şi de nutriţie		Anorexie	scădere ponderală, creştere ponderală	hiponatremie	
Tulburări psihice		Depresie, ostilitate/agresivitate,anxietate,insomnie,	tentativă de suicid, ideaţie suicidară, tulburări psihotice,	suicid reuşit, tulburări de personalitate, tulburări ale	Tulburări obsesiv compulsive[(2)]

		nervozitate/iritabilitate	comportament anormal, halucinaţii, furie, stare confuzională, atac de panică, labilitate emoţională/modificări ale dispoziţiei, agitaţie	gândirii, delir	
Tulburări ale sistemului nervos	somnolenţă, cefalee	convulsii, tulburări de echilibru, ameţeli, letargie, tremor	amnezie, afectarea memoriei, tulburări de coordonare/ataxie, parestezii tulburări de atenţie	coreoatetoză, diskinezie, hiperkinezie, tulburări de mers, encefalopatie, agravarea convulsiilor, sindrom neuroleptic malign (3)	
Tulburări oculare			diplopie, vedere înceţoşată		
Tulburări acustice şi vestibulare		vertij			
Tulburări cardiace				Prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă	
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale		tuse			
Tulburări gastrointestinale		dureri abdominale, diaree, dispepsie, vărsături, greaţă		pancreatită	
Tulburări hepato-biliare			rezultate anormale ale testelor funcţionale hepatice	insuficienţă hepatică, hepatită	
Tulburări renale şi ale căilor urinare				Afecţiune renală acută	
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat		erupţii cutanate	Alopecie, eczemă, prurit	necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf	
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv			slăbiciune musculară, mialgie	Rabdomioliză şi valoare serică crescută a creatinfosfokinazei (3)	
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare		astenie/fatigabilitate			

Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedurile utilizate			leziuni		

(1) A se vedea descrierea reacțiilor adverse selectate
(2) Cazuri foarte rare de dezvoltare a tulburărilor obsesiv-compulsive (TOC) la pacienții cu antecedente subiacente de TOC sau tulburări psihiatrice au fost observate în cadrul supravegherii după punerea pe piață.
(3) Prevalența este semnificativ mai mare la pacienții japonezi, în comparație cu pacienții non-japonezi.

Descrierea anumitor reacţii adverse

Reacții de hipersensibilitate multiorgan
La pacienţii trataţi cu levetiracetam au fost raportate rar reacţii de hipersensibilitate multiorgan (cunoscute şi sub denumirea de reacţie la medicament cu eozinofilie şi simptome sistemice, DRESS). Manifestările clinice pot apărea la 2 până la 8 săptămâni după începerea tratamentului. Aceste reacții au expresie variabilă, dar se prezintă de obicei cu febră, erupții cutanate, edem facial, limfadenopatii, anomalii hematologice și pot fi asociate cu implicarea diferitelor sisteme de organe, în special a ficatului. Dacă se suspectează o reacție de hipersensibilitate multiorgaă, administrarea cu levetiracetam trebuie întreruptă.

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

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

Copii şi adolescenţi

Un număr total de 190 pacienţi cu vârsta cuprinsă între 1 lună şi sub 4 ani au fost trataţi cu levetiracetam în studii controlate placebo şi studii deschise de extensie. Şaizeci (60) dintre aceşti pacienţi au fost trataţi cu levetiracetam în studii controlate placebo. Un număr total de 645 pacienţi cu vârsta cuprinsă între 4 şi 16 ani au fost trataţi cu levetiracetam în studii controlate placebo şi studii deschise de extensie. Dintre aceştia, 233 pacienţi au fost trataţi cu levetiracetam în studii controlate placebo. Pentru ambele categorii de vârstă, la aceste date se adaugă experienţa utilizării levetiracetam după punerea pe piaţă.

În plus, 101 copii cu vârsta sub 12 luni au fost expuşi într-un studiu de siguranţă post autorizare. Nu au fost identificate probleme de siguranţă pentru levetiracetam la copii cu vârsta sub 12 luni diagnosticaţi cu epilepsie.

Profilul reacţiilor adverse la levetiracetam este, în general, similar pentru toate categoriile de vârstă şi indicaţiile aprobate pentru epilepsie. Rezultatele privind siguranţa la copii şi adolescenţi din studiile clinice controlate placebo au fost în concordanţă cu profilul de siguranţă al levetiracetam la adulţi, cu excepţia reacţiilor adverse comportamentale şi psihice, care au fost mai frecvente la copii şi adolescenţi decât la adulţi. La copii și adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 4 și 16 ani, reacţiile adverse raportate mai frecvent decât la alte categorii de vârstă sau faţă de profilul general de siguranţă au fost următoarele: vărsături (foarte frecvente, 11,2%), agitaţie (frecvente, 3,4%), modificări ale dispoziţiei (frecvente, 2,1%), labilitate emoţională (frecvente, 1,7%), agresivitate (frecvente, 8,2%), comportament anormal (frecvente, 5,6%) şi letargie (frecvente, 3,9%). La sugari şi copii cu vârsta cuprinsă între 1 lună şi sub 4 ani, iritabilitatea (foarte frecventă, 11,7%) şi tulburările de coordonare (frecvente, 3,3%) au fost raportate mai frecvent decât la alte categorii de vârstă sau faţă de profilul general de siguranţă.

Un studiu clinic dublu-orb, controlat placebo cu un protocol de non-inferioritate, privind evaluarea siguranţei la copii şi adolescenţi, a analizat efectele cognitive şi neuropsihologice ale tratamentului cu levetiracetam la copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 4 şi 16 ani, cu crize convulsive parţiale. S-a demonstrat că levetiracetam nu a fost diferit faţă de placebo (non-inferioritate) în ceea ce priveşte modificarea valorilor iniţiale ale scorului „Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite" în populaţia per protocol. Rezultatele referitoare la funcţiile comportamentale şi emoţionale au indicat o agravare a comportamentului agresiv la pacienţii trataţi cu levetiracetam, aşa cum a fost măsurat printr-o metodă standardizată şi sistematică, utilizând un instrument validat (CBCL – Chestionar privind comportamentul copilului - Achenbach). Cu toate acestea, subiecţii la care s-a administrat levetiracetam într-un studiu deschis, de urmărire pe termen lung, nu au prezentat o agravare, în medie, a funcţiilor comportamentale şi emoţionale; în special estimările comportamentului agresiv nu s-au agravat faţă de valorile iniţiale.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome
În cazul supradozajului cu levetiracetam s-au observat stare de somnolenţă, agitaţie, agresivitate, scădere a gradului de conştienţă, deprimare respiratorie şi comă.

Abordarea terapeutică în caz de supradozaj
În cazul supradozajului acut, evacuarea conţinutului gastric se poate efectua prin lavaj gastric sau inducerea de vărsături. Nu există antidot specific pentru levetiracetam. În caz de supradozaj cu levetiracetam, tratamentul este simptomatic şi poate include hemodializa. Prin dializă se îndepărtează 60% din levetiracetam şi 74% din metabolitul primar.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

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

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

Mecanism de acţiune
Mecanismul de acţiune al levetiracetamului nu este încă cunoscut. Experimentele *in vitro* şi *in vivo* sugerează că levetiracetamul nu modifică caracteristicile de bază ale celulelor şi neurotransmisia normală. Studiile *in vitro* arată că levetiracetamul influenţează concentraţiile intraneuronale de Ca^{2+}, prin inhibarea parţială a curentului de Ca^{2+} tip –N şi prin reducerea eliberării de calciu din depozitele intraneuronale.
În plus, are o acţiune parţială de reversibilitate asupra reducerii curenţilor de poartă GABA şi glicină indusă de zinc şi β- carboline. Mai mult, studii *in vitro* au arătat că levetiracetamul se leagă de un situs specific la nivelul ţesutului cerebral al rozătoarelor. Acest situs de legare este proteina 2A de la nivelul veziculelor sinaptice, considerat a fi implicat în fuziunea veziculelor şi exocitoza neurotransmiţătorilor. Afinitatea levetiracetamului şi a substanţelor înrudite faţă de acest situs se corelează cu potenţa lor ca protectoare anticonvulsivante într-un model de epilepsie audiogenă indus la şoarece. Aceste date

sugerează că interacţiunea între levetiracetam şi proteina 2A de la nivelul veziculelor sinaptice pare să contribuie la mecanismul de acţiune antiepileptic al medicamentului.

Efecte farmacodinamice
În studiile la animale de laborator, levetiracetamul a indus o protecţie privind apariţia crizelor parţiale şi primar generalizate, fără a avea un efect proconvulsivant. Metabolitul primar este inactiv.
La om, s-a observat o acţiune atât în crizele epileptice parţiale cât şi în cele generalizate (descărcare epileptiformă/răspuns fotoparoxistic), ce a confirmat spectrul larg de acţiune al profilului farmacologic al levetiracetamului.

Eficacitate şi siguranţă clinică
Terapia adăugată în crizele convulsive parţiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienţi epileptici adulţi, adolescenţi, copii şi sugari începând cu vârsta de 1 lună.

La pacienţii adulţi, 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 puţin 50% faţă de evaluarea iniţială a frecvenţei săptămânale a crizelor convulsive parţiale, la doze constante (12/14 săptămâni), la 27,7%, 31,6% şi 41,3% dintre pacienţii cărora li s-au administrat doze de 1000 mg, 2000 mg şi, respectiv, 3000 mg levetiracetam şi la 12,6% dintre pacienţii cărora li s-a administrat placebo.

Copii şi adolescenţi
La copii şi adolescenţi (4 – 16 ani), eficacitatea levetiracetamului a fost stabilită într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, care a inclus 198 pacienţi şi a avut o durată totală a perioadei de tratament de 14 săptămâni. În acest studiu, pacienţilor li s-a administrat o doză fixă de levetiracetam de 60 mg/kg şi zi, administrată în două prize zilnice.
Comparativ cu evaluarea iniţială, la 44,6% dintre pacienţii trataţi cu levetiracetam şi la 19,6% dintre pacienţii cărora li s-a administrat placebo s-a înregistrat o reducere de cel puţin 50% a frecvenţei săptămânale a crizelor convulsive parţiale. La continuarea tratamentului pe termen lung, 11,4% dintre pacienţi nu au mai prezentat crize timp de cel puţin 6 luni, iar 7,2% dintre pacienţi nu au mai prezentat crize timp de cel puţin un an.

La sugari şi copii (1 lună – 4 ani), eficacitatea levetiracetamului a fost stabilită într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, care a inclus 116 pacienţi şi a avut o durată a tratamentului de 5 zile. În acest studiu, pacienţilor li s-a administrat o doză zilnică de 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg sau 50 mg/kg soluţie orală, pe baza schemei de creştere a dozei în funcţie de vârstă. În acest studiu s-a utilizat o doză de 20 mg/kg şi zi, care se creşte până la 40 mg/kg şi zi pentru sugari cu vârsta cuprinsă între o lună şi şase luni şi o doză de 25 mg/kg şi zi, care se creşte până la 50 mg/kg şi zi pentru sugarii şi copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni şi 4 ani. Doza zilnică totală s-a administrat în două prize.
Criteriul principal de eficacitate a fost numărul de pacienţi care au răspuns la tratament (procentul de pacienţi cu reducere ≥ 50% a frecvenţei medii zilnice a crizelor convulsive parţiale, comparativ cu valorile iniţiale), evaluată de un examinator central în regim orb, utilizând o înregistrare EEG video timp de 48 de ore. Analiza eficacităţii s-a efectuat la 109 pacienţi care aveau cel puţin 24 de ore de înregistrări video EEG atât în perioada iniţială cât şi în perioada de evaluare. 43,6% dintre pacienţii trataţi cu levetiracetam şi 19,6% dintre pacienţii cărora li s-a administrat placebo au fost consideraţi ca răspunzând la tratament. Rezultatele sunt concordante pentru toate grupele de vârstă. La continuarea tratamentului pe termen lung, 8,6% dintre pacienţi nu au mai prezentat convulsii timp de cel puţin 6 luni şi 7,8% dintre pacienţi nu au mai prezentat convulsii timp de cel puţin 1 an.
35 de sugari cu vârsta sub 1 an, cu crize convulsive parţiale au fost expuşi în studii clinice controlate placebo, dintre care numai 13 au avut vârsta sub 6 luni.

Monoterapia crizelor convulsive parţiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienţi cu epilepsie nou diagnosticată, începând cu vârsta de 16 ani
Eficacitatea levetiracetamului în monoterapie a fost stabilită într-un studiu dublu-orb, cu braţe paralele, de comparare tip non-inferioritate cu carbamazepina cu eliberare controlată (EC), la care au participat 576 pacienţi cu vârsta de 16 ani sau peste, având epilepsie nou sau recent diagnosticată. Pacienţii au prezentat

până în momentul includerii în studiu fie crize convulsive parţiale neprovocate, fie crize convulsive tonico-clonice generalizate. Pacienţilor 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 funcţie de răspunsul clinic.
La 73,0% dintre pacienţii trataţi cu levetiracetam şi la 72,8% dintre pacienţii trataţi cu carbamazepină EC nu s-au înregistrat crize convulsive pe o perioadă de 6 luni; diferenţa absolută ajustată dintre cele două grupe de tratament a fost de 0,2% (IÎ 95%: -7,8 8,2). Mai mult de jumătate dintre pacienţi nu au mai prezentat crize timp de 12 luni (56,6% dintre pacienţii trataţi cu levetiracetam şi 58,5% dintre pacienţii trataţi cu carbamazepină EC).

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

Terapia adăugată în crizele mioclonice la pacienţi cu Epilepsie Mioclonică Juvenilă, adulţi şi adolescenţi 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 pacienţi cu vârsta de cel puţin 12 ani, cu diagnostic de epilepsie generalizată idiopatică, prezentând crize mioclonice în cadrul diferitelor sindroame. Majoritatea pacienţilor au fost incluşi în studiu cu diagnosticul de epilepsie mioclonică juvenilă.

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

Terapia adăugată în crizele tonico-clonice primare generalizate la pacienţi cu epilepsie generalizată idiopatică, adulţi şi adolescenţi 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 pacienţi adulţi, adolescenţi şi un număr limitat de copii cu epilepsie generalizată idiopatică, având crize tonico-clonice primare generalizate (TCPG) grupate în diferite sindroame (epilepsie mioclonică juvenilă, epilepsie de tip absenţă juvenilă, epilepsie de tip absenţă a copilului, epilepsie cu crize tonico-clonice la trezire). În acest studiu, levetiracetamul a fos utilizat în doze zilnice de 3000 mg pentru adulţi şi adolescenţi şi de 60 mg/kg şi zi pentru copii, administrat în două prize zilnice.
S-a observat o reducere cu cel puţin 50% a frecvenţei crizelor TCPG calculate săptămânal la 72,2% dintre pacienţii trataţi cu levetiracetam şi la 45,2% dintre pacienţii cărora li s-a administrat placebo. Prin continuarea tratamentului pe termen lung, 47,4% dintre pacienţi nu au mai avut crize tonico-clonice cel puţin 6 luni şi 31,5% nu au mai avut crize tonico-clonice cel puţin un an.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Levetiracetamul este o substanţă foarte solubilă şi permeabilă. Profilul farmacocinetic este liniar, cu variabilitate intra- şi interindividuală mică. Nu există o 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 sănătoşi este comparabil cu cel la pacienţii cu epilepsie.

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

S-a observat o corelaţie seminificativă atât la adulţi cât şi la copii şi adolescenţi între concentraţia plasmatică şi cea de la nivelul secreţiei salivare (raport concentraţie salivară/ concentraţie plasmatică cuprins între 1 şi 1,7 pentru comprimate şi la 4 ore după administrarea soluţiei orale).

Adulţi şi adolescenţi

Absorbţie
Levetiracetamul este rapid absorbit după administrare orală. Biodisponibilitatea după administrarea orală este apropiată de 100%.
Concentraţia plasmatică maximă (C_{max}) se obţine la 1,3 ore de la administrare. Starea de echilibru se obţine după 2 zile de administrare, de două ori pe zi.
Concentraţia plasmatică maximă (C_{max}) atinge valoarea de 31 µg/ml, respectiv 43 µg/ml, după administrarea unei doze de 1000 mg o dată pe zi, respectiv de 2 ori pe zi.
Cantitatea absorbită nu depinde de doză şi nu este modificată de ingestia de alimente.

Distribuţie
Nu există date privind distribuţia tisulară la om.
Atât levetiracetamul cât şi metabolitul său primar nu se leagă semnificativ de proteinele plasmatice (<10%). Volumul de distribuţie 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 proporţie 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_{450}. Hidroliza grupării acetamidă a fost observată într-un număr mare de ţesuturi, inclusiv celulele sanguine. Metabolitul ucb L057 este inactiv din punct de vedere farmacologic.

Au fost identificaţi alţi doi metaboliţi de importanţă minoră. Unul dintre aceştia s-a obţinut prin hidroxilarea inelului pirolidonei (1,6% din doză), iar cel de-al doilea prin desfacerea inelului pirolidonic (0,9% din doză). Alţi componenţi neidentificaţi reprezintă aproximativ 0,6% din doză.

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

In vitro s-a observat că levetiracetam şi metabolitul său primar nu inhibă activitatea izoenzimelor citocromului hepatic P_{450} (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 şi 1A2), glucuronil transferazei (UGT1A1 şi UGT1A6) şi epoxidhidroxilazei. Mai mult, levetiracetamul nu influenţează *in vitro* glucuronoconjugarea acidului valproic.
În culturile de hepatocite umane, levetiracetamul are efect slab sau nu are efect asupra CYP1A2, SULT1E1 sau UGT1A1. Levetiracetamul determină o uşoară inducere a CYP2B6 şi CYP3A4. Datele *in vitro* şi datele despre interacţiunile *in vivo* referitoare la anticoncepţionale orale, digoxină şi warfarină indică faptul că nu este de aşteptat o inducere enzimatică semnificativă *in vivo*. De aceea, interacţiunea levetiracetamului cu alte substanţe sau invers este puţin probabilă.

Eliminare
Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare la adult, este de 7±1 ore şi nu variază în funcţie de doză, cale de administrare sau administrare repetată. Clearance-ul mediu pentru levetiracetam este de 0,96 ml/min şi kg.

Calea principală de eliminare este prin urină, reprezentând aproximativ 95% din doză (aproximativ 93% se excretă în primele 48 ore). Excreţia prin materiile fecale reprezintă aproximativ 0,3% din doză.
Excreţia urinară cumulată, a levetiracetamului şi a metabolitului său primar, reprezintă aproximativ 66%, respectiv 24% din doză, în primele 48 ore.
Clearance-ul renal al levetiracetamului şi al ucb L057 este de 0,6 şi respectiv 4,2 ml/min şi kg, indicând faptul că levetiracetamul este excretat prin filtrare glomerulară, cu o reabsorbţie tubulară ulterioară şi că metabolitul primar este excretat atât prin filtrare glomerulară cât şi prin secreţie tubulară activă. Eliminarea levetiracetamului este corelată cu clearance-ul creatininei.

Vârstnici
La vârstnici, timpul de înjumătăţire plasmatică creşte cu aproximativ 40% (10 până la 11 ore), din cauza scăderii funcţiei renale la acest grup de populaţie (vezi 4.2 „Doze şi mod de administrare").

Insuficienţă renală
Eliminarea levetiracetamului şi a metabolitului său principal este corelată cu clearance-ul creatininei. Ca urmare, la pacienţii cu insuficienţă renală moderată sau severă (vezi pct. 4.2) se recomandă ajustarea dozei zilnice de întreţinere de levetiracetam, în funcţie de clearance-ul creatininei.

La subiecţii cu boală renală în stadiu final, cu anurie, timpul de înjumătăţire plasmatică a fost de aproximativ 25 ore în perioada dintre două şedinţe de dializă şi de 3,1 ore în cadrul aceleiaşi şedinţe de dializă.
Procentul de epurare a levetiracetamului a fost de 51%, în cadrul unei şedinţe de dializă cu durata de 4 ore.

Insuficienţă hepatică
La subiecţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată nu s-au observat modificări semnificative ale clearance-ului levetiracetamului. La majoritatea subiecţilor cu insuficienţă hepatică severă, clearance-ul levetiracetamului a fost redus cu mai mult de 50% ca urmare a insuficienţei renale concomitente (vezi pct. 4.2).

Copii şi adolescenţi

Copii (4 – 12 ani)
După administrarea orală a unei doze unice (20 mg/kg) la copiii cu epilepsie (6 - 12 ani), timpul de înjumătăţire plasmatică al levetiracetamului a fost de 6 ore. Clearance-ul ajustat în funcţie de greutate a fost cu 30% mai mare decât la adulţii epileptici.

După administrarea de doze repetate (20 până la 60 mg/kg şi zi) la copii cu epilepsie (între 4 şi 12 ani) levetiracetamul a fost absorbit rapid. Concentraţia plasmatică maximă (C_{max}) se obţine la 0,5 până la1 oră de la administrare. S-a observat o creştere liniară şi proporţională cu doza a C_{max} şi a ASC. Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare a fost de aproximativ 5 ore iar clearance-ul aparent de 1,1 ml/min şi kg.

Sugari şi copii mici (1 lună - 4 ani)
După administrarea la copii cu epilepsie (1 lună - 4 ani) a unei doze unice (20 mg/kg) din soluţia orală 100 mg/ml, levetiracetamul a fost absorbit rapid iar concentraţia plasmatică maximă (C_{max}) s-a obţinut la aproximativ 1 oră de la administrare. Rezultatele farmacocinetice au indicat un timp de înjumătăţire plasmatică mai scurt (5,3 ore) faţă de adulţi (7,2 ore) şi un clearance mai rapid (1,5 ml/min şi kg) decât la adulţi (0,96 ml/min şi kg).

Într-o analiză farmacocinetică în populaţie, efectuată la pacienţii cu vârsta cuprinsă între 1 lună şi 16 ani, greutatea corporală a fost corelată semnificativ cu clearance-ul aparent (clearance-ul a crescut cu creşterea greutăţii corporale) şi cu volumul aparent de distribuţie. De asemenea, vârsta a avut o influenţă asupra ambilor parametri. Acest efect a fost marcat la sugari şi s-a redus cu înaintarea în vârstă, devenind nesemnificativ în jurul vârstei de 4 ani.

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

5.3 Date preclinice de siguranţă

Datele non-clinice nu au evidenţiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei, genotoxicitatea şi potenţialul carcinogen.
Reacţiile adverse neobservate în studii clinice dar observate în cadrul studiilor efectuate la şobolan şi în proporţie mai mică la şoarece, la valori ale expunerii similare cu valorile expunerii la om şi cu posibilă

relevanţă clinică, au fost modificări hepatice indicând un răspuns adaptativ, cum sunt: creştere a greutăţii ficatului, hipertrofie centrolobulară, infiltrare grasă şi creştere a valorilor serice ale enzimelor hepatice.

Nu au fost observate reacţii adverse asupra fertilităţii şi performanţei reproductive la masculii şi femelele de şobolan în cazul administrării de doze de până la 1800 mg/kg şi zi (de 6 ori doza zilnică maximă recomandată la om, exprimată în mg/m^2 de suprafaţă corporală), atât la părinţi cât şi la generaţia F1.

Au fost efectuate două studii cu privire la dezvoltarea embrio-fetală (DEF) la şobolani cu doze de 400, 1200 şi 3600 mg/kg şi zi. Numai într-unul dintre cele 2 studii DEF, la administrarea dozei de 3600 mg/kg şi zi a existat o scădere uşoară a greutăţii fetale, asociată cu o creştere limitată a anomaliilor /modificărilor minore ale scheletului. Nu s-a observat niciun efect asupra mortalităţii embrionului şi nicio creştere a incidenţei malformaţiilor. Valoarea la care nu se observă reacţii adverse (NOAEL) a fost de 3600 mg/kg şi zi pentru femelele gestante de şobolan (de 12 ori doza zilnică maximă recomandată la om, exprimată în mg/m^2 de suprafaţă corporală) şi de 1200 mg/kg şi zi pentru fetus.

Patru studii cu privire la dezvoltarea embrio-fetală au fost efectuate la iepuri cu doze de 200, 600, 800, 1200 şi 1800 mg/kg şi zi. Doza de 1800 mg/kg şi zi a determinat o toxicitate maternă marcată şi o scădere a greutăţii fetale, asociate cu o incidenţă crescută a fetuşilor cu anomalii cardiovasculare/scheletice. Valoarea la care nu se observă reacţii adverse a fost < 200 mg/kg şi zi pentru femele şi de 200 mg/kg şi zi pentru fetus (echivalentă cu doza zilnică maximă recomandată la om exprimată în mg/m^2 de suprafaţă corporală).
Un studiu cu privire la dezvoltare peri- şi postnatală a fost efectuat la şobolani cu levetiracetam administrat în doze de 70, 350 şi 1800 mg/kg şi zi. Valoarea la care nu se observă reacţii adverse a fost ≥ 1800 mg/kg şi zi pentru femelele F0 şi pentru supravieţuirea, creşterea şi dezvoltarea puilor F1 până la înţărcare (de 6 ori doza zilnică maximă recomandată la om exprimată în mg/m^2 de suprafaţă corporală).

Studii efectuate la nou-născuţii şi puii de câine şi şobolan cu doze de până la 1800 mg/kg şi zi (de 6 – 17 ori doza zilnică maximă recomandată la om exprimată în mg/m^2 de suprafaţă corporală), au demonstrat că nu au fost observate efecte adverse asupra niciunuia dintre criteriile standard de dezvoltare sau maturizare.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Nucleu:
Levetiracetam SaneXcel 250 mg comprimate filmate
Amidon de porumb
Povidonă K-30
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Talc
Stearat de magneziu

Levetiracetam SaneXcel 500 mg comprimate filmate
Amidon de porumb
Povidonă K-30
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Talc
Stearat de magneziu

Levetiracetam SaneXcel 1000 mg comprimate filmate
Amidon de porumb
Povidonă K-30
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Talc
Stearat de magneziu

Film
Levetiracetam SaneXcel 250 mg comprimate filmate:
Alcool polivinilic parțial hidrolizat (E1203)
Dioxid de titan (E 171),
Macrogol 3350 (E1521)
Talc (E553b)
Indigotină lac de aluminiu (E132)

Levetiracetam SaneXcel 500 mg comprimate filmate:
Alcool polivinilic parțial hidrolizat (E1203)
Dioxid de titan (E 171),
Macrogol 3350 (E1521)
Talc (E553b)
Oxid galben de fer (E 172).

Levetiracetam SaneXcel 1000 mg comprimate filmate:
Alcool polivinilic parțial hidrolizat (E1203)
Dioxid de titan (E 171),
Macrogol 3350 (E1521)
Talc (E553b)

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Levetiracetam SaneXcel 250 mg comprimate filmate:
Blistere din Al/PVC ambalate în cutii de carton ce conțin 50 de comprimate filmate.
Levetiracetam SaneXcel 500 mg comprimate filmate:
Blistere din Al/PVC ambalate în cutii de carton ce conțin 100 de comprimate filmate.
Levetiracetam SaneXcel 1000 mg comprimate filmate:
Blistere din Al/PVC ambalate în cutii de carton ce conțin 100 de comprimate filmate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

J.J.Bishop Health a.s.
Rybná 682/14, Staré Město
110 00 Praga 1
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

16982/2026/01
16983/2026/01
16984/2026/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: Octombrie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2026