

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Levetiracetam Accord 100 mg/ml soluție orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține levetiracetam 100 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare ml conține 1,5 mg parahidroxibenzoat de metil (E 218), 0,18 mg parahidroxibenzoat de propil (E 216) și 300 mg maltitol lichid (E 965).

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală.

Lichid limpede și incolor cu aromă de struguri.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

Crize convulsive parțiale

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

Toate indicațiile

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

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

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

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

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

Întreruperea tratamentului

Dacă administrarea de levetiracetam trebuie oprită, se recomandă întrerupere treptată (de exemplu la adulți și adolescenți cu greutate mai mare de 50 de kg: diminuări cu câte 500 mg, de două ori pe zi, la 2 interval de două până la patru săptămâni; la sugari cu vârsta mai mare de 6 luni, copii și adolescenți cu greutate mai mică de 50 kg: diminuarea dozei nu trebuie să depășească valoarea de 10 mg/kg, doza fiind administrată de două ori pe zi, la interval de două săptămâni; la sugari (cu vârsta mai mică de 6 luni), diminuarea dozei nu trebuie să depășească valoarea de 7 mg/kg, doza fiind administrată de două ori pe zi, la interval de două săptămâni).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (peste 65 ani)

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

Insuficiență renală

Doza zilnică trebuie individualizată în raport cu funcția renală.

Pentru pacienții adulți se ia în considerare următorul tabel și se ajustează doza după cum este indicat. Pentru utilizarea acestui tabel de doze, este necesară determinarea clearance-ului creatininei (CL_{cr}) exprimat în ml/min. Acesta poate fi estimat 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 pacienții adulți și adolescenți cu greutate de peste 50 kg, cu insuficiență renală:

Grup	Clearance-ul creatininei (ml/min și 1.73 m ²)	Doze și frecvență
------	---	-------------------

Funcție renală normală	≥ 80	500 până la 1500 mg de două ori pe zi
Insuficiență renală ușoară	50-79	500 până la 1000 mg de două ori pe zi
Insuficiență renală moderată	30-49	250 până la 750 mg de două ori pe zi
Insuficiență renală severă	< 30	250 până la 500 mg de două ori pe zi
Pacienți cu boală renală în stadiu terminal care efectuează ședințe de dializă ⁽¹⁾	-	500 până la 1000 mg o dată pe zi ⁽²⁾

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

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

La 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} în ml/min și $1,73 m^2$ poate fi evaluat din determinarea creatininemiei (mg/dl), utilizând următoarea formulă (formulă Schwartz):

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

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

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

Grup	Clearance-ul creatininei (ml/min și $1,73m^2$)	Doze și frecvență ⁽¹⁾	
		Sugari cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 6 luni	Sugari 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 (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
Insuficiență renală ușoară	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
Insuficiență 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
Insuficiență 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
Pacienți cu boală renală în stadiu terminal care efectuează ședințe de dializă	--	7 până la 14 mg/kg (0,07 până la 0,14 ml/kg) o dată pe zi ⁽²⁾ ⁽⁴⁾	10 până la 20 mg/kg (0,10 până la 0,20 ml/kg) o dată pe zi ⁽³⁾ ⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Levetiracetam Accord soluție orală trebuie utilizat în cazul dozelor sub 250 mg, și în cazul pacienților care nu pot înghiți 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).

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. Prin urmare, se recomandă o scădere cu 50% a dozei zilnice de întreținere atunci când clearance-ul creatininei este <60 ml/min și $1,73m^2$.

Copii și adolescenți

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

Levetiracetam Accord soluție orală este forma farmaceutică adecvată pentru sugari și copii cu vârsta sub 6 ani. În plus, dozele obținute din comprimatele filmate nu sunt adecvate pentru începerea tratamentului la copii cu greutatea mai mică de 25 kg, pentru pacienții care nu pot înghiți comprimatele filmate sau pentru administrarea dozelor sub 250 mg. În toate cazurile enumerate mai sus trebuie utilizat Levetiracetam Accord soluție orală.

Monoterapie

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

Nu există date disponibile.

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

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

Terapie adăugată la sugari și 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 sub 50 kg

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

În funcție de răspunsul clinic și tolerabilitate, doza poate fi crescută cu câte 10 mg/kg de două ori pe zi, la fiecare două săptămâni, până la 30 mg/kg de două ori pe zi. Doza poate fi modificată prin creștere sau scădere cu cel mult 10 mg/kg de două ori pe zi, la fiecare 2 săptămâni. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficace pentru toate indicațiile.

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

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

Dozele recomandate la sugari cu vârsta peste 6 luni, copii și adolescenți:

Greutate	Doză inițială: 10 mg/kg de două ori pe zi	Doză maximă: 30 mg/kg de două ori pe zi
6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0,6 ml) de două ori pe zi	180 mg (1,8 ml) de două ori pe zi
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1ml) de două ori pe zi	300 mg (3 ml) de două ori pe zi
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 ml) de două ori pe zi	450 mg (4,5 ml) de două ori pe zi
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) de două ori pe zi	600 mg (6 ml) de două ori pe zi
25 kg	250 mg de două ori pe zi	750 mg de două ori pe zi
≥ 50 kg ⁽²⁾	500 mg de două ori pe zi	1500 mg de două ori pe zi

⁽¹⁾ Este de preferat ca la copii cu greutate ≤ 25 kg tratamentul să fie inițiat cu Levetiracetam Accord 100 mg/ml soluție orală.

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

Terapia adăugată la sugari cu vârsta cuprinsă între o lună și 6 luni

Doza terapeutică inițială este de 7 mg/kg de două ori pe zi.

În funcție de răspunsul clinic și tolerabilitate, doza poate fi crescută cu câte 7 mg/kg de două ori pe zi, la fiecare două săptămâni, până la doza recomandată de 21 mg/kg de două ori pe zi. Doza poate fi modificată prin creștere sau scădere cu cel mult 7 mg/kg de două ori pe zi, la interval de 2 săptămâni. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă.

Tratamentul la sugari trebuie inițiat cu Levetiracetam Accord 100 mg/ml soluție orală..

Dozele recomandate la sugari cu vârsta cuprinsă între o lună și 6 luni:

Greutate	Doză inițială: 7 mg/kg de două ori pe zi	Doză maximă: 21 mg/kg de două ori pe zi
4 kg	28 mg (0.3 ml) de două ori pe zi	84 mg (0.85 ml) de două ori pe zi
5 kg	35 mg (0.35 ml) de două ori pe zi	105 mg (1.05 ml) de două ori pe zi
7 kg	49 mg (0.5 ml) de două ori pe zi	147 mg (1.5 ml) de două ori pe zi

Sunt disponibile trei forme de prezentare:

- Un flacon a 300 ml cu o seringă gradată, pentru administrare orală, a 10 ml (ce conține până la 1000 mg levetiracetam), cu o gradație la fiecare 0,25 ml (corespunzător la 25 mg). Această formă de prezentare trebuie prescrisă la copii cu vârsta de 4 ani și peste, adolescenți și adulți.
- Un flacon a 150 ml cu o seringă gradată, pentru administrare orală, a 3ml (ce conține până la 300 mg levetiracetam), cu o gradație la fiecare 0,1 ml (corespunzător la 10 mg). Pentru a asigura exactitatea dozării, această formă de prezentare trebuie prescrisă la sugarii și la copiii mici cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 4 ani.
- Un flacon de 150 ml cu o seringă gradată, pentru administrare orală, a 1 ml (ce conține până la 100 mg levetiracetam), cu o gradație la fiecare 0,05 ml (corespunzător la 5 mg). Pentru a asigura exactitatea dozării, această formă de prezentare trebuie prescrisă la sugarii cu vârsta cuprinsă între o lună și 6 luni.

Mod de administrare

Soluția orală poate fi diluată într-un pahar cu apă sau biberon și se poate administra cu sau fără alimente.

Levetiracetam Accord este furnizat cu o seringă gradată pentru administrare orală și instrucțiuni de utilizare în prospect.

Doza zilnică se administrează în două doze egal divizate.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitatea 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 Accord 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.

Agravarea crizelor convulsive epileptice

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

Prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă

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

Comportamente anormale și agresive

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

Copii și adolescenți

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

Excipienți

Levetiracetam Accord 100 mg/ml soluție orală conține parahidroxibenzoat de metil (E218) și parahidroxibenzoat de propil (E216), care pot produce reacții alergice (posibil de tip întârziat). De asemenea, conține și maltitol lichid (E965); pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la fructoză, nu trebuie să ia 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 levetiracetam nu influențează concentrațiile plasmatiche ale altor medicamente antiepileptice (fenitoină, carbamazepină, acid valproic, fenobarbital, lamotrigină, gabapentină și primidonă) și că aceste medicamente antiepileptice nu influențează farmacocinetica levetiracetam.

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

O evaluare retrospectivă a interacțiunilor farmacocinetice la copii și adolescenți (4-17 ani) cu epilepsie a confirmat că terapia adăugată cu levetiracetam administrat oral nu a influențat concentrația plasmatică la starea de echilibru a carbamazepinei și valproatului administrate concomitent. Cu toate acestea, 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 agent blocant al secreției tubulare renale, inhibă clearance-ul renal al metabolitului principal, dar nu și pe cel al levetiracetamului. Cu toate acestea, concentrația plasmatică a acestui metabolit rămâne scăzută.

Metotrexat

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

Contraceptive orale și alte interacțiuni farmacocinetice

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

Laxative

Au existat raportări izolate despre diminuarea eficacității levetiracetamului atunci când laxativul osmotic macrogol a fost administrat concomitent cu levetiracetam utilizat oral. Prin urmare, 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

Femei cu potențial fertil

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

cu un risc mai mare de malformații congenitale față de monoterapie, în funcție de antiepilepticele asociate.

Sarcina

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

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

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

Alăptarea

Levetiracetamul se elimină în laptele uman. Prin urmare, 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

Nu au fost efectuate studii 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. Prin urmare, 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

Profilul evenimentelor adverse prezentat mai jos se bazează pe analiza coroborată a datelor ce provin din studii clinice controlate placebo, pentru toate indicațiile studiate, care a inclus un total de 3416 pacienți tratați cu levetiracetam. La aceste date se adaugă utilizarea levetiracetam în studiile de extensie corespunzătoare, de tip deschis, precum și date provenite din utilizarea după punerea pe piață. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost rinofaringită, somnolență, cefalee, fatigabilitate și amețeli. 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 prezentate în următorul tabel, în funcție de sistemul afectat și de frecvență. Frecvența este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$).

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

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

<u>Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe</u>	<u>Categoria de frecvență</u>			
	<u>Foarte frecvente</u>	<u>Frecvente</u>	<u>Mai puțin frecvente</u>	<u>Rare</u>
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			leziuni	

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

Descrierea anumitor reacții adverse

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

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

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

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

Copii și adolescenți

Un număr total de 190 pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 lună și sub 4 ani au fost tratați cu levetiracetam în studii controlate placebo și studii deschise de extensie. Șaizeci (60) dintre acești pacienți au fost tratați cu levetiracetam în studii controlate placebo. Un număr total de 645 pacienți cu vârsta cuprinsă între 4 și 16 ani au fost tratați cu levetiracetam în studii controlate placebo și studii deschise de extensie. Dintre aceștia, 233 pacienți au fost tratați cu levetiracetam în studii controlate placebo. Pentru ambele categorii de vârstă, la aceste date se adaugă experiența utilizării levetiracetam după punerea pe piață.

În plus, 101 sugari cu vârste mai mici de 12 luni au fost expuși într-un studiu de siguranță postautorizare.

Nu s-au identificat motive noi de îngrijorare privind siguranța pentru sugarii cu vârste mai mici de 12 luni cu epilepsie.

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

Un studiu clinic dublu-orb, controlat placebo cu un 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 levetiracetam nu a fost diferit față de placebo (non inferioritate) în ceea ce privește modificarea valorilor inițiale ale scorului „Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite” în populația per protocol. Rezultatele referitoare la funcțiile comportamentale și

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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 Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

În cazul supradozajului cu Levetiracetam Accord s-au observat somnolență, agitație, agresivitate, reducerea 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 inducerea emezei. Nu există antidot specific pentru levetiracetam. În caz de supradozaj cu levetiracetam, tratamentul este simptomatic și poate include hemodializa. Prin dializă se îndepărtează 60% din levetiracetam și 74% din metabolitul principal.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

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

Mecanism de acțiune

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

Studiile *in vitro* arată că levetiracetamul influențează concentrațiile intraneuronale de Ca^{2+} , prin inhibarea parțială a curentului de Ca^{2+} tip N și prin reducerea eliberării de calciu din depozitele intraneuronale.

În plus are o acțiune parțială de reversibilitate asupra reducerii curenților de poartă GABA și glicină indusă de zinc și β -carboline. Mai mult, studii *in vitro* au arătat că levetiracetamul se leagă de un situs specific la nivelul țesutului cerebral al rozătoarelor. Acest situs de legare este proteina 2A de la nivelul veziculelor sinaptice, 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 efectuate la animale de laborator, levetiracetamul induce o protecție privind apariția crizelor convulsive parțiale și primare generalizate, fără a avea un efect proconvulsivant. Metabolitul primar este inactiv.

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

Eficacitate și siguranță clinică

Terapie adăugată în crizele convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți cu epilepsie adulți, adolescenți, copii și sugari începând cu vârsta de 1 lună.

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

Copii și adolescenți

Pentru copii și adolescenți (4 – 16 ani), eficacitatea levetiracetamului a fost stabilită într-un studiu dublu-orb, controlat placebo, care a inclus 198 pacienți și a avut o durată totală a perioadei de tratament de 14 săptămâni. În acest studiu, pacienții au primit o doză fixă de levetiracetam de 60 mg/kg/zi (administrată în două doze zilnice). Comparativ cu evaluarea inițială, la 44,6% dintre pacienții tratați cu levetiracetam și 19,6% dintre pacienții care au primit placebo s-a înregistrat o reducere de cel puțin 50% a frecvenței săptămânale a crizelor convulsive parțiale. La continuarea tratamentului pe termen lung, 11,4% dintre pacienți nu au mai prezentat crize convulsive timp de cel puțin 6 luni, iar 7,2% dintre pacienți nu au mai prezentat crize convulsive timp de cel puțin un an.

Pentru 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 50 mg/kg soluție orală, pe baza schemei de creștere a dozei în funcție de vârstă. În acest studiu s-a utilizat o doză de 20 mg/kg și zi care se crește până la 40 mg/kg și zi pentru sugari cu vârsta cuprinsă între o lună și șase luni și doza de 25 mg/kg și zi care se crește până la 50 mg/kg și zi pentru sugarii și copiii 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), evaluată de un examinator central orb, utilizând o înregistrare EEG video timp 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 vârste mai mici de 1 an cu crize convulsive parțiale au fost expuși în studii clinice placebo-controlate, dintre care numai 13 au avut vârste mai mici de 6 luni.

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

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

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

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

Terapie adăugată în crizele convulsive mioclonice la pacienți cu Epilepsie Mioclonică Juvenilă adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani

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

În acest studiu, levetiracetamul a fost utilizat în doză zilnică de 3000 mg și administrat în două doze. S-a observat o reducere cu cel puțin 50% a zilelor cu crize convulsive mioclonice calculate săptămânal la 58,3% dintre pacienții tratați cu levetiracetam și la 23,3% dintre pacienții care au primit placebo. Prin continuarea tratamentului de lungă durată, 28,6% dintre pacienți nu au mai avut crize convulsive mioclonice cel puțin 6 luni și 21,0% nu au mai avut crize convulsive mioclonice cel puțin un an.

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

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

Din cauza faptului că viteza absorbției este liniară și completă, concentrația plasmatică poate fi calculată din doza de levetiracetam administrată pe cale orală, exprimată ca mg/kg. Prin urmare, 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 administrare 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 $\mu\text{g/ml}$, respectiv 43 $\mu\text{g/ml}$, după administrarea unei doze de 1000 mg o dată pe zi, respectiv de 2 ori pe zi.

Gradul absorbției nu depinde de doză și nu este modificat de consumul de alimente.

Distribuție

Nu există date privind distribuția tisulară la om.

Atât levetiracetamul cât și metabolitul său activ nu se leagă semnificativ de proteinele plasmaticice (<10%). Volumul de distribuție al levetiracetamului este de aproximativ 0,5 – 0,7 l/kg, o valoare apropiată de volumul total al apei în organism.

Metabolizare

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

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

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

In vitro s-a observat că levetiracetamul și metabolitul său principal nu inhibă activitatea izoenzimelor citocromului hepatic P450 (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 1A2), glucuronil transferazei (UGT1A1 și UGT1A6) și epoxidhidroxilazei. Mai mult, levetiracetamul nu influențează *in vitro* 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*. Prin urmare, interacțiunea Levetiracetam Accord cu alte substanțe sau invers este puțin probabilă.

Eliminare

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

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

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

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

Vârstnici

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

Insuficiență renală

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

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

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

Insuficiență hepatică

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

Copii și adolescenți

Copii (4 – 12 ani)

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

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

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 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 aparent mai rapid (1,5 ml/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, 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 privind evaluarea siguranței farmacologice, genotoxicității și carcinogenității.

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

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

Au fost efectuate două studii cu privire la dezvoltare embrio-fetală (DEF) la șobolani, utilizând doze de 400, 1200 și 3600 mg/kg și zi. Numai într-unul dintre cele 2 studii DEF, la administrarea dozei de 3600 mg/kg și zi a existat o scădere ușoară a greutateii fetoșilor, asociată cu o creștere limitată a anomaliilor /tulburărilor minore ale scheletului. Nu s-a observat niciun efect asupra mortalității embrionului și nicio creștere a incidenței malformațiilor. Valoarea la care nu se observă reacții adverse (NOAEL) a fost de 3600 mg/kg și zi pentru femelele gestante de șobolan (de 12 ori doza zilnică maximă recomandată la om, exprimată în mg/m² de suprafață corporală) și de 1200 mg/kg și zi pentru fetus.

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

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Citrat de sodiu dihidrat
Acid citric monohidrat
Parahidroxibenzoat de metil (E218)
Parahidroxibenzoat de propil (E216)

Amoniu glicirizat
Glicerol (E422)
Maltitol lichid (E965)
Acesulfam potasic (E950)
Aromă de struguri care conține substanțe aromatizante și propilenglicol
Apă purificată.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

După prima deschidere a flaconului: 4 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi ferit de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă brună (tip III) a 300 ml, prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii (din polipropilenă), însoțit de o seringă pentru administrare orală (din polietilenă, polistiren), gradată, a 10 ml și un adaptor pentru seringă (polietilenă).

Cutie cu un flacon din sticlă brună (tip III) a 150 ml, prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii (din polipropilenă), însoțit de o seringă pentru administrare orală (din polietilenă, polistiren), gradată, a 3 ml și un adaptor pentru seringă (polietilenă).

Cutie cu un flacon din sticlă brună (tip III) a 150 ml, prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii (din polipropilenă), însoțit de o seringă pentru administrare orală (din polietilenă, polistiren), gradată, a 1 ml și un adaptor pentru seringă (polietilenă).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7, 02-677 Warszawa, Polonia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13081/2020/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REINNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare: Iulie 2018.

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2023