

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Levetiracetam Desitin 250 mg granule drajefiate în plic  
Levetiracetam Desitin 500 mg granule drajefiate în plic  
Levetiracetam Desitin 750 mg granule drajefiate în plic  
Levetiracetam Desitin 1000 mg granule drajefiate în plic

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

*Levetiracetam Desitin 250 mg granule drajefiate în plic*  
Fiecare plic conține levetiracetam 250 mg.

*Levetiracetam Desitin 500 mg granule drajefiate în plic*  
Fiecare plic conține levetiracetam 500 mg.

*Levetiracetam Desitin 750 mg granule drajefiate în plic*  
Fiecare plic conține levetiracetam 750 mg.

*Levetiracetam Desitin 1000 mg granule drajefiate în plic*  
Fiecare plic conține levetiracetam 1000 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Granule drajefiate în plic

Plicuri cu granule drajefiate de culoare albă până la aproape albă, rotunde (cu diametrul de aproximativ 2 mm).

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Levetiracetam Desitin 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 Desitin este indicat ca terapie adjuvantă

- în tratamentul crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți adulți, adolescenți, copii și sugari începând cu vârsta de 1 lună diagnosticată cu epilepsie.
- în tratamentul crizelor mioclonice la pacienți adulți și adolescenți, începând cu vârsta de 12 ani diagnosticată cu epilepsie mioclonică juvenilă.

- în tratamentul crizelor tonico-clonice primare generalizate, la pacienți adulți și adolescenți, începând cu vârsta de 12 ani diagnosticați cu epilepsie generalizată idiopatică.

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

#### *Crize convulsive parțiale*

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

#### *Toate indicațiile*

#### *Adulți ( $\geq 18$ ani) și adolescenți (12-17 ani) cu greutate de 50 kg sau peste*

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

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

### Înteruperea tratamentului

Dacă utilizarea de levetiracetam trebuie întreruptă se recomandă întreruperea treptată (de exemplu la adulți și adolescenți cu greutate mai mare de 50 kg: diminuări cu câte 500 mg de două ori pe zi, la interval de două până la patru săptămâni; la sugari cu vârsta mai mare de 6 luni, copiii și adolescenți cu greutate mai mică de 50 kg: diminuarea dozei nu trebuie efectuată cu mai mult de 10 mg/kg de două ori pe zi la interval de două săptămâni; la sugari (cu vârsta mai mică de 6 luni); diminuarea dozei nu trebuie efectuată cu mai mult de 7 mg/kg, 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 la adulți și adolescenți cu greutatea de 50 kg sau peste, pornind de la concentrația creatininei serice (mg/dl), după următoarea formulă:

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

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

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

**Tabelul 1: Ajustarea dozei la pacienți adulți și adolescenți cu greutate mai mare de 50 kg, cu insuficiență renală**

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

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

<sup>(2)</sup> După dializă, se recomandă o doză suplimentară cuprinsă între 250 mg și 500 mg.

La copiii cu insuficiență renală, dozele de levetiracetam trebuie ajustate pe baza funcției renale, deoarece clearance-ul levetiracetamului este dependent de funcția renală. Această recomandare se bazează pe rezultatele unui studiu efectuat la adulți cu insuficiență renală.

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

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

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

**Tabelul 2: Ajustarea dozei la pacienți sugari, copii și adolescenți cu greutate mai mică de 50 kg, cu insuficiență renală**

Grup	Clearance-ul creatininei (ml/min și 1,73m <sup>2</sup> )	Doze și frecvență de administrare <sup>(1)</sup>	
		Sugari cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 6 luni	Sugari cu vârsta cuprinsă între 6 și 23 luni, copii și adolescenți cu

			greutate mai mică de 50 kg
Funcție renală normală	> 80	7 până la 21 mg/kg (0,07 până la 0,21ml/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 0,14ml/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 0,105ml/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 0,07ml/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 0,14ml/kg) o dată pe zi <sup>(2) (4)</sup>	10 până la 20 mg/kg (0,10 până la 0,20 ml/kg) o dată pe zi <sup>(3) (5)</sup>

<sup>(1)</sup> Pentru doze sub 250 mg, pentru doze care nu sunt multiplu de 250 mg, atunci când nu se poate atinge doza recomandată administrând mai multe plicuri, levetiracetam trebuie utilizat sub formă de soluție orală.

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

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

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

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

### *Insuficiență hepatică*

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

### Copii și adolescenți

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

Forma farmaceutică de granule drajefiate nu este adaptată pentru utilizarea la sugari și copii cu vârsta sub 6 ani. Levetiracetam sub formă de soluție orală este forma farmaceutică adecvată pentru această populație. În plus, concentrațiile disponibile ale dozelor de levetiracetam sub formă de granule drajefiate în plicuri nu sunt potrivite pentru tratamentul inițial la copii cu greutate mai mică de 25 kg sau pentru administrarea de doze sub 250 mg. În toate cazurile enumerate mai sus trebuie utilizat levetiracetam sub formă de soluție orală.

## Monoterapie

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

Nu există date disponibile.

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

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

*Terapie adjuvantă la sugari cu vârsta cuprinsă între 6 și 23 luni, copii (cu vârsta cuprinsă între 2 și 11 ani) și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani) cu greutate sub 50 kg*

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

Pentru copii cu vârsta de 6 ani și peste, trebuie utilizat levetiracetam sub formă de soluție orală pentru doze mai mici de 250 mg, pentru doze care nu sunt multiplu de 250 mg, atunci când doza recomandată nu poate fi atinsă luând mai multe plicuri.

Trebuie utilizată cea mai mică doză eficace pentru toate indicațiile. Doza de inițiere pentru un copil sau adolescent cu greutatea 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.

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

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

*Terapie adjuvantă la sugari cu vârsta peste 1 lună și mai mică de 6 luni*

Soluția orală este forma farmaceutică adecvată la sugari.

## Mod de administrare

Granulele drajefiate trebuie administrate pe cale orală, înghițite cu o cantitate suficientă de lichid, și pot fi administrate cu sau fără alimente. După administrarea orală este posibil să se simtă gustul amar al levetiracetamului. Doza zilnică este administrată în două prize egale.

De asemenea, granulele drajefiate pot fi transformate în suspensie, prin adăugarea în cel puțin 10 ml apă și agitare timp de minimum 2 minute, putând fi administrate prin sondă de gavaj, care trebuie clătită de două ori cu câte 10 ml apă, imediat după utilizare. Dacă este utilizată această metodă de administrare, prepararea suspensiei trebuie efectuată imediat înainte de administrare.

## **4.3 Contraindicații**

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

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Insuficiență renală

Administrarea levetiracetam la pacienții cu insuficiență renală poate necesita ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă evaluarea funcției renale înainte de stabilirea 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, ideatie suicidară și comportament suicidar. În urma unei metaanalize a studiilor clinice randomizate, controlate cu placebo, în care s-au utilizat medicamente antiepileptice, s-a evidențiat un risc ușor crescut de apariție a gândurilor suicidare și a comportamentului suicidar. Mecanismul care a determinat apariția acestui risc nu este cunoscut.

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

### Comportamente anormale și agresive

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

### Agravarea crizelor epileptice

La fel ca în cazul altor tipuri de medicamente antiepileptice, levetiracetamul poate exacerba rar frecvența sau severitatea crizelor. 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, la pacienții cu tulburări electrolitice sau afecțiuni cardiace preexistente semnificative.

### Copii și adolescenți

Forma farmaceutică de granule drajefiate nu este potrivită pentru utilizarea la sugari și copii cu vârsta sub 6 ani.

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.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Medicamente antiepileptice

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

În concordanță cu datele obținute la pacienții adulți, nici în cazul copiilor și adolescenților care au utilizat levetiracetam în doze de până la 60 mg/kg și zi 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 tratamentul adjuvant cu levetiracetam administrat oral nu a influențat concentrațiile plasmatiche la starea de echilibru ale carbamazepinei și valproatului administrate concomitent. Totuși, datele existente sugerează că în cazul copiilor, medicamentele antiepileptice inductoare enzimatiche cresc clearance-ul levetiracetamului cu 20%. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor.

#### Probenecid

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

#### Metotrexat

S-a raportat că administrarea concomitentă de levetiracetam și metotrexat diminuează clearance-ul metotrexatului, având ca rezultat o concentrație sanguină crescută/prelungită a metotrexatului până la valori potențial toxice. Concentrațiile sanguine ale metotrexatului și levetiracetamului trebuie 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. De aceea macrogolul nu trebuie administrat pe cale orală cu o oră înainte de și la o oră după administrarea levetiracetamului.

#### Alimente și alcool etilic

Gradul de absorbție al levetiracetamului nu a fost modificat de ingestia concomitentă de alimente, dar viteza absorbției a fost ușor redusă.

Nu sunt disponibile date privind interacțiunea dintre levetiracetam și alcoolul 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 epileptice 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 Desitin. Cu toate acestea, studii epidemiologice actuale (realizate pe aproximativ 100 copii) nu sugerează un risc crescut de tulburări sau întârzieri în dezvoltarea neurologică.

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

Modificările fiziologice din timpul sarcinii pot influența concentrația plasmatică a levetiracetamului. A fost observată scăderea concentrațiilor plasmatică ale levetiracetamului în timpul sarcinii. Această scădere 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 excretă în laptele uman. De aceea, nu se recomandă alăptarea în cursul tratamentului. Cu toate acestea, dacă tratamentul cu levetiracetam este necesar în timpul alăptării, raportul risc/beneficiu al acestui tratament trebuie evaluat 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 sau de a folosi utilaje**

Levetiracetam are o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Din cauza unei posibile sensibilități individuale diferite, unii pacienți pot prezenta, în special la începutul tratamentului sau după creșterea dozei, somnolență sau alte simptome la nivelul sistemului nervos central. De aceea, se recomandă precauție în cazul pacienților care efectuează activități care necesită precizie, cum sunt conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor. Pacienții sunt sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până când nu se stabilește că abilitatea lor pentru aceste activități nu este afectată.

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost rinofaringită, somnolență, cefalee, fatigabilitate și amețeli. Profilul reacțiilor adverse prezentat mai jos se bazează pe analiza coroborată a datelor ce provin din studii clinice controlate placebo, pentru toate indicațiile studiate, care a inclus un total de 3416 pacienți tratați cu levetiracetam. La aceste date se adaugă utilizarea levetiracetam în studii de extensie corespunzătoare, de tip deschis, precum și date provenite din utilizarea după punerea pe piață. Profilul de siguranță al levetiracetam este, în general, similar la toate categoriile de vârstă (pacienți adulți, adolescenți și copii) și pentru toate indicațiile aprobate în epilepsie.

### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

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



<u>Clasificarea MedDRA ASO</u>	<u>Categoria de frecvență</u>			
	<u>Foarte frecvente</u>	<u>Frecvente</u>	<u>Mai puțin frecvente</u>	<u>Rare</u>
<u>Infecții și infestări</u>	rinofaringită			infecții
<u>Tulburări hematologice și limfatice</u>			trombocitopenie leucopenie	pancitopenie, neutropenie agranulocitoză
<u>Tulburări ale sistemului imunitar</u>				Reacție adversă indusă de medicament, asociată cu eozinofilie și simptome sistemice ( <i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS</i> ), hipersensibilitate (inclusiv angioedem și anafilaxie)
<u>Tulburări metabolice și de nutriție</u>		anorexie	scădere ponderală, creștere ponderală	hiponatremie
<u>Tulburări psihice</u>		depresie, ostilitate/ agresivitate, anxietate, insomnie, nervozitate/iritabilitate	tentativă de suicid, ideație suicidară, tulburări psihotice, comportament anormal, halucinații, furie, stare confuzională, atac de panică, labilitate emoțională/modificări ale dispoziției, agitație	suicid, tulburări de personalitate, tulburări ale gândirii, delir
<u>Tulburări ale sistemului nervos</u>	somnolență, cefalee	convulsii, tulburări de echilibru, amețeli, letargie, tremor	amnezie, afectare a memoriei, tulburări de coordonare/ataxie, parestezii, tulburări de atenție	coreoatetoză, diskinezie, hiperkinezie, tulburări de mers, encefalopatie, crize epileptice agravate
<u>Tulburări oculare</u>			diplopie, vedere încetoșată	
<u>Tulburări acustice și vestibulare</u>		vertij		
<u>Tulburări cardiace</u>				Interval QT prelungit pe electrocardiogramă

<u>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</u>		tuse		
<u>Tulburări gastro-intestinale</u>		dureri abdominale, diaree, dispepsie, vărsături, greață		pancreatită
<u>Tulburări hepatobiliare</u>			rezultate anormale ale testelor funcționale hepatice	insuficiență hepatică, hepatită
<u>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</u>		erupții cutanate	alopecie, eczemă, prurit	necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf
<u>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</u>			slăbiciune musculară, mialgie	rabdmioliză și valoare serică crescută a creatinfosfokinazei*
<u>Tulburări renale și ale căilor urinare</u>				afecțiune renală acută
<u>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</u>		astenie/oboseală		
<u>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</u>			leziuni	

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

#### Descriere reacții adverse selectate

Riscul de apariție a anorexiei este mai mare în cazul în care levetiracetam este administrat în asociere cu topiramate. În câteva cazuri de alopecie s-a observat recuperarea la întreruperea tratamentului cu levetiracetam.

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

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

#### Copii și adolescenți

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

În plus, 101 sugari cu vârsta sub 12 luni au fost expuși într-un studiu de siguranță după punerea pe piață. Nu s-au identificat motive noi de îngrijorare privind siguranța pentru sugarii cu vârsta sub 12 luni diagnosticați cu epilepsie.

Profilul reacțiilor 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 levetiracetamului observat la adulți, cu excepția reacțiilor adverse comportamentale și psihice, care au fost mai frecvente la copii și adolescenți decât la adulți. La copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 4 și 16 ani, reacțiile adverse raportate mai frecvent decât la alte categorii de vârstă sau față de profilul general de siguranță au fost următoarele: vărsături (foarte frecvente, 11,2%), agitație (frecvent, 3,4%), modificări ale dispoziției (frecvente, 2,1%), labilitate emoțională (frecvent, 1,7%), agresivitate (frecvent, 8,2%), comportament anormal (frecvent, 5,6%) și letargie (frecvent, 3,9%). La sugari și copii cu vârsta cuprinsă între 1 lună și sub 4 ani, iritabilitatea (foarte frecventă, 11,7%) și tulburările de coordonare (frecvent, 3,3%) au fost raportate mai frecvent decât la alte categorii de vârstă sau față de profilul general de siguranță.

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

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

### Simptome

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

### Abordarea terapeutică în caz de supradozaj

În cazul supradozajului acut, evacuarea conținutului gastric se poate efectua prin lavaj gastric sau inducere de vărsături.

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

## 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  $\alpha$ -etil-2-oxo-1-pirolidin acetamidă), neînrudit din punct de vedere chimic cu alte antiepileptice existente.

#### Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al levetiracetamului nu este încă complet elucidat. 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 modifică concentrațiile intraneuronale de  $Ca^{2+}$ , prin inhibarea parțială a curentului de  $Ca^{2+}$  tip N și prin reducerea eliberării de  $Ca^{2+}$  din depozitele intraneuronale. În plus, are o acțiune parțială de reversibilitate asupra reducerii curenților de poartă GABA și glicină induse de zinc și  $\beta$ -carboline. Mai mult, studii *in vitro* au arătat că levetiracetamul se leagă de un situs specific la nivelul țesutului cerebral al rozătoarelor. Acest situs de legare este proteina 2A de la nivelul veziculelor sinaptice, considerată a fi implicată în fuziunea veziculelor și exocitoza neurotransmițătorilor. Levetiracetamul și analogii înrudiți prezintă o ordine a gradului de afinitate pentru legarea de proteina 2A de la nivelul veziculelor sinaptice, ce 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

Levetiracetamul induce o protecție privind apariția crizelor parțiale și primare generalizate pentru o gamă largă de modele la animale, fără a avea un efect proconvulsivant. Metabolitul primar este inactiv. La om, s-a observat o acțiune atât în crizele epileptice parțiale cât și în cele generalizate (descărcare epileptiformă/răspuns fotoparoxistic), care a confirmat spectrul larg al profilului farmacologic al levetiracetamului.

#### Eficacitate și siguranță clinică

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

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

#### *Copii și adolescenți*

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

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

Pentru sugari și copii (cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 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-au administrat doze zilnice de levetiracetam de 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg sau 50 mg/kg sub formă de soluție orală, pe baza schemei de creștere treptată a dozei în funcție de vârstă. În acest studiu s-a utilizat doza inițială de 20 mg/kg și zi, care a fost crescută până la 40 mg/kg și zi pentru sugari cu vârsta cuprinsă între o lună și șase luni și doza inițială de 25 mg/kg și zi care a fost crescută 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 eficacitate 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 care a lucrat în regim orb, utilizând o înregistrare EEG video cu durată de 48 ore. Analiza eficacității s-a efectuat la 109 pacienți care aveau cel puțin 24 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 crize timp de cel puțin 6 luni, iar 7,8 % dintre pacienți nu au mai prezentat crize timp de cel puțin un an.

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

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

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 (EC) 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 numai crize convulsive parțiale neprovocate sau crize convulsive tonico-clonice generalizate. Pacienților li s-a administrat aleator fie carbamazepină EC 400 – 1200 mg pe zi, fie levetiracetam 1000 – 3000 mg pe zi, pe o durată de până la 121 săptămâni, în funcție de răspunsul clinic.

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

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

*Terapia adjuvantă în crizele mioclonice la pacienți adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani diagnosticată cu epilepsie mioclonică juvenilă*

Eficacitatea levetiracetamului a fost stabilită într-un studiu dublu - orb, controlat cu placebo, cu o durată de 16 săptămâni, la pacienți cu vârsta de cel puțin 12 ani, cu diagnostic de epilepsie generalizată idiopatică, prezentând crize mioclonice în cadrul diferitelor sindroame. Majoritatea pacienților incluși în studiu aveau diagnosticul de epilepsie mioclonică juvenilă. În acest studiu, levetiracetamul a fost utilizat în doză zilnică de 3000 mg și administrat în două prize egale.

S-a observat o reducere cu cel puțin 50 % a zilelor cu crize mioclonice pe săptămână la 58,3 % dintre pacienții tratați cu levetiracetam și la 23,3 % dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Prin continuarea tratamentului pe termen lung, 28,6 % dintre pacienți nu au mai avut crize mioclonice cel puțin 6 luni și 21,0 % nu au mai avut crize mioclonice cel puțin un an.

*Terapia adjuvantă în crizele tonico-clonice primare generalizate la pacienți adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani diagnosticați cu epilepsie generalizată idiopatică*

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

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

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Levetiracetamul este un compus foarte solubil și permeabil. Levetiracetamul este rapid absorbit după administrare orală, biodisponibilitatea absolută fiind aproape completă.

Levetiracetam Desitin 1000 mg granule drajefiate în plic a fost bioechivalent cu comprimatele filmate de referință din punctul de vedere al expunerii maxime ( $C_{max}$ ) și expunerii totale (ASC) la levetiracetam: intervalele de încredere 90% ale rapoartelor dintre valorile obținute la medicamentul testat și valorile obținute la cel de referință au fost între 90 și 113%, respectiv între 97 și 106%. Levetiracetam Desitin 1500 mg granule drajefiate în plic a fost bioechivalent cu comprimatele filmate de referință din punctul de vedere al expunerii maxime ( $C_{max}$ ) și expunerii totale (ASC) la levetiracetam: intervalele de încredere 90% ale rapoartelor dintre valorile obținute la medicamentul testat și valorile obținute la cel de referință au fost între 89 și 103%, respectiv între 97 și 104%. Nu au existat diferențe relevante în ceea ce privește timpul până la atingerea  $C_{max}$  ( $t_{max}$ ) și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ( $t_{1/2}$ ).

Profilul farmacocinetic este liniar, cu variabilitate mică intra- și inter-subiecți. Nu apare nicio modificare a clearance-ului după administrări repetate. Nu există dovezi care să susțină existența unei variabilități în funcție de sex, rasă sau ritm circadian. Profilul farmacocinetic la voluntarii sănătoși este comparabil cu cel al pacienților cu epilepsie.

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

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

## Adulți și adolescenți

### *Absorbție*

Levetiracetamul este rapid absorbit după administrare orală. Biodisponibilitatea absolută 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 de absorbție nu depinde de doză și nu este modificat de ingestia de alimente.

### *Distribuție*

Nu există date privind distribuția tisulară la om.

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

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

### *Metabolizare*

Levetiracetamul nu este metabolizat în proporție mare la om. Calea metabolică principală (24 % din doza administrată) este reprezentată de hidroliza enzimatică a grupării acetamidă. Producerea metabolitului primar, ucb L057, nu se realizează de către izoformele citocromului hepatic P450. Hidroliza grupării acetamidă a fost măsurabilă 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* pentru levetiracetam sau metabolitul său primar.

*In vitro* s-a observat că levetiracetamul și metabolitul său primar nu inhibă activitatea principalelor izoenzime ale citocromului hepatic P450 uman (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 1A2), glucuronil transferazei (UGT1A1 și UGT1A6) și epoxid hidroxilazei. Mai mult, levetiracetamul nu influențează *in vitro* glucuronoconjugarea acidului valproic.

În culturile de hepatocite umane, levetiracetamul are efect slab sau nu are efect asupra CYP1A2, SULT1E1 sau UGT1A1. Levetiracetamul determină o ușoară inducție a CYP2B6 și CYP3A4. Datele *in vitro* și datele *in vivo* cu privire la interacțiunile cu anticoncepționale orale, digoxină și warfarină indică faptul că nu este de așteptat o inducție enzimatică semnificativă *in vivo*. De aceea, interacțiunea levetiracetamului cu alte substanțe sau invers este puțin probabilă.

### *Eliminare*

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

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

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

Clearance-ul renal al levetiracetamului și al ucb L057 este de 0,6 ml/min și kg și, respectiv, 4,2 ml/min și kg, indicând faptul că levetiracetamul este excretat prin filtrare glomerulară cu reabsorbție tubulară ulterioară, precum și faptul că metabolitul primar este excretat și prin secreție tubulară activă, în plus față de filtrarea glomerulară. Eliminarea levetiracetamului este corelată cu clearance-ul creatininei.

### Vârstnici

La vârstnici, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este crescut cu aproximativ 40 % (10 până la 11 ore). Acest lucru este legat de scăderea funcției renale la acest grup de populație (vezi pct. 4.2).

### Insuficiență renală

Valorile clearance-ului aparent pentru levetiracetam și metabolitul 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 Desitin, în funcție de clearance-ul creatininei.

La subiecții adulți cu boală renală în stadiu final, anuric, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de aproximativ 25 ore în perioada dintre două ședințe de dializă și de 3,1 ore în cadrul aceleiași ședințe de dializă.

Procentul de epurare a levetiracetamului a fost de 51 % în cadrul unei ședințe de dializă tipice, 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 (cu vârsta cuprinsă între 4 și 12 ani)*

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

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

*Sugari și copii (cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 4 ani)*

După administrarea la copii cu epilepsie (cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 4 ani) a unei doze unice (20 mg/kg) din soluția orală de levetiracetam 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 prin eliminare 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 pacienți 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 sugarii cu vârstă mai mică și s-a redus cu înaintarea în vârstă, devenind ne semnificativ în jurul vârstei de 4 ani.

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

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea și potențialul carcinogen. Reacțiile adverse neobservate în studii clinice dar semnalate în cadrul experimentelor la șobolan și în proporție mai mică la șoarece, la valori de expunere similare cu valorile expunerii la om și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, au fost modificări hepatice, indicând un răspuns adaptativ, cum sunt: creștere a masei hepatice, hipertrofie centrolobulară, infiltrare grasă și creștere a valorilor plasmatică ale enzimelor hepatice.

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

Au fost efectuate două studii cu privire la dezvoltare embrio-fetală (DEF) la șobolani în cazul utilizării de 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 greutății fetale, asociată cu o creștere limitată a variațiilor/anomaliilor scheletului. Nu s-a observat niciun efect asupra mortalității embrionului și nicio creștere a incidenței malformațiilor. Doza la care nu se observă reacții adverse (NOAEL) a fost de 3600 mg/kg și zi pentru femelele gestante de șobolan (de 12 ori doza zilnică maximă recomandată la om, exprimată în mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală) și de 1200 mg/kg și zi pentru fetus.

Patru studii cu privire la dezvoltarea embrio-fetală au fost efectuate la iepuri în cazul utilizării de doze de 200, 600, 800, 1200 și 1800 mg/kg și zi. Doza de 1800 mg/kg/zi a determinat o toxicitate maternă marcată și o scădere a greutății fetale asociate cu o incidență crescută a feteșilor cu malformații cardiovasculare/scheletice. Doza la care nu se observă reacții adverse (NOAEL) a fost < 200 mg/kg și zi pentru femele și de 200 mg/kg și zi pentru fetus (echivalentă cu doza zilnică maximă recomandată la om exprimată în mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală).

Un studiu cu privire la dezvoltare peri- și postnatală a fost efectuat la șobolani în cazul utilizării de levetiracetam în doze de 70, 350 și 1800 mg/kg și zi. Doza la care nu se observă reacții adverse (NOAEL) a fost ≥ 1800 mg/kg și zi pentru femelele F0 și precum și pentru supraviețuirea, creșterea și dezvoltarea puilor F1 până la înțarcare (de 6 ori doza zilnică maximă recomandată la om exprimată în mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală).

În studiile efectuate la nou-născuții și puii de câine și șobolan cu doze de până la 1800 mg/kg și zi (de 6 – 17 ori doza zilnică maximă recomandată la om exprimată în mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală), nu au fost observate reacții adverse cu privire la niciunul dintre criteriile standard de dezvoltare sau maturizare.

## **6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Povidonă K30

Celuloză microcristalină  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu  
Alcool polivinilic  
Dioxid de titan  
Macrogol 3350  
Talc

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Plicuri din hârtie-aluminiu-PE

*Levetiracetam Desitin 250 mg granule drajefiate în plic*  
Cutii cu 20, 30, 50, 60, 100, 200 de plicuri

*Levetiracetam Desitin 500 mg granule drajefiate în plic*  
Cutii cu 20, 30, 50, 60, 100, 200 de plicuri

*Levetiracetam Desitin 750 mg granule drajefiate în plic*  
Cutii cu 20, 50, 60, 100, 200 de plicuri

*Levetiracetam Desitin 1000 mg granule drajefiate în plic*  
Cutii cu 20, 30, 50, 60, 100, 200 de plicuri

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

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

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

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

DESITIN ARZNEIMITTEL GmbH  
Weg Beim Jäger 214, D-22335 Hamburg, Germania

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

8873/2016/01-06  
8874/2016/01-06

8875/2016/01-05  
8876/2016/01-06

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

Autorizare – Iulie 2011

Reînnoirea autorizației – Aprilie 2016

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iunie 2022