

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kepra 250 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține levetiracetam 250 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Formă alungită, culoare albastră, 13 mm, având marcat codul "ucb" și "250" pe una din fețe.

Linia mediană este numai pentru a facilita ruperea în vederea înghițirii mai ușoare și nu pentru divizarea în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Kepra 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.

Kepra 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 tolerabilitate, doza zilnică poate fi crescută până la 1500 mg de două ori pe zi. Doza poate fi modificată prin creștere sau scădere cu câte 250 mg sau 500 mg, doza fiind administrată de două ori pe zi, la interval de două până la patru săptămâni.

Adolescenți (12-17 ani) cu greutate sub 50 kg și copii începând cu vârsta de 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 administrarea de levetiracetam trebuie oprită, se recomandă întrerupere treptată (de exemplu la adulți și adolescenți cu greutate mai mare de 50 de kg: diminuări cu câte 500 mg, de două ori pe zi, la interval de două până la patru săptămâni; la 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 la adulți și adolescenți cu greutatea de 50 kg sau peste, pornind de la concentrația creatininei plasmatice (mg/dl), după următoarea formulă:

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

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

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

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):

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

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

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

Grup	Clearance-ul creatininei (ml/min și $1,73 m^2$)	Doze și frecvență ⁽¹⁾	
		Sugari cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 6 luni	Sugari și copii mici 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) Keppra soluție orală trebuie utilizat în cazul dozelor sub 250 mg, pentru doze care nu sunt multipli de 250 mg atunci când nu se poate atinge doza recomandată administrând mai multe comprimate 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. De aceea, se recomandă o scădere cu 50% a dozei zilnice de întreținere, atunci când clearance-ul creatininei este < 60 ml/min și $1,73$ m².

Copii și adolescenți

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

Comprimatul filmat nu este adecvat pentru utilizare la sugari și copii cu vârsta sub 6 ani. Keppra soluție orală este forma farmaceutică adecvată pentru sugari. În plus, 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 Keppra soluție orală.

Monoterapie

Siguranța și eficacitatea Keppra în monoterapie la copiii și adolescenții 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

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

Pentru copii cu vârsta de 6 ani și mai mare, Keppra soluție orală trebuie utilizat pentru doze mai mici de 250 mg, pentru doze care nu sunt multipli de 250 mg atunci când doza recomandată nu poate fi atinsă luând mai multe comprimate și în cazul pacienților care nu pot înghiți comprimatele filmate. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă pentru toate indicațiile. Doza de inițiere pentru un copil cu greutatea de 25 de kg trebuie să fie 250 mg de două ori pe zi, cu o doză maximă de 750 mg de două ori pe zi.

Doza recomandată la copiii și adolescenții 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.

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

Soluția orală este forma farmaceutică adecvată la sugari.

Mod de administrare

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

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiența renală

Administrarea levetiracetam la pacienții cu insuficiență renală poate necesita ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă evaluarea funcției renale înainte de alegerea dozei (vezi pct. 4.2).

Afecțiune renală acută

Utilizarea levetiracetamului a fost foarte rar asociată cu o afecțiune renală acută, cu un timp până la debut variind de la câteva zile la câteva luni.

Hemoleucogramă

În general, la începutul tratamentului, au fost descrise cazuri rare de scădere a numărului de celule sanguine (neutropenie, agranulocitoză, leucopenie, trombocitopenie și pancitopenie) în asociere cu administrarea levetiracetamului. Se recomandă efectuarea hemoleucogramei complete la pacienții care prezintă slăbiciune importantă, febră cu valori mari, infecții recurente sau tulburări de coagulare (vezi pct. 4.8).

Suicid

La pacienții tratați cu medicamente antiepileptice (inclusiv levetiracetam) s-au raportat cazuri de suicid, tentativă de suicid, ideeație suicidară și comportament suicidar. În urma unei metaanalize a studiilor clinice randomizate controlate cu placebo în care s-au utilizat medicamente antiepileptice, s-a evidențiat un risc ușor crescut de apariție a gândurilor suicidare și comportamentului suicidar. Mecanismul care a determinat apariția acestui risc nu este cunoscut.

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

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 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.

De exemplu, s-a raportat lipsa eficacității sau agravarea crizelor convulsive epileptice la pacienți cu epilepsie asociată cu mutații ale subunității alfa 8 a canalului de sodiu voltaj-dependent (SCN8A).

Prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă

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

Copii și adolescenți

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

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente antiepileptice

Datele din studiile clinice desfășurate înainte de punerea pe piață, efectuate la adulți, indică faptul că levetiracetam nu influențează concentrațiile plasmatice ale altor medicamente antiepileptice (fenitoină, carbamazepină, acid valproic, fenobarbital, lamotrigină, gabapentină și primidonă) și că aceste medicamente antiepileptice nu influențează farmacocinetica 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 terapie adăugată cu levetiracetam administrat oral nu a influențat concentrația plasmatică la starea de echilibru a carbamazepinei și valproatului administrate concomitent. Totuși, datele existente sugerează că, în cazul copiilor, medicamentele antiepileptice inductoare 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. 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 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. Tratatamentul 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 Keppra. Cu toate acestea, studii epidemiologice actuale (realizate pe aproximativ 100 de copii) nu sugerează un risc crescut de tulburări sau întârzieri în dezvoltarea neurologică. Levetiracetamul poate fi utilizat în timpul sarcinii dacă, după o evaluare atentă, se consideră că este necesar din punct de vedere clinic. În acest caz, se recomandă cea mai mică doză eficace.

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

Alăptarea

Levetiracetamul se elimină în laptele uman. De aceea, nu se recomandă alăptarea în cursul tratamentului. Cu toate acestea, dacă tratamentul cu levetiracetam este necesar în timpul alăptării, raportul risc/beneficiu al acestui tratament trebuie cântărit luând în considerare importanța alăptării.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3). Nu sunt disponibile date clinice; nu se cunoaște riscul potențial la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Levetiracetam are o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Din cauza unei posibile sensibilități individuale diferite, unii pacienți pot prezenta, în special la începutul tratamentului sau după creșterea dozei, somnolență sau alte simptome la nivelul sistemului nervos central. De aceea, pacienții care conduc vehicule sau folosesc utilaje trebuie avertizați asupra riscului de apariție a acestor simptome. Pacienții sunt sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până când nu se stabilește că abilitatea lor pentru aceste activități nu este afectată.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost rinofaringită, somnolență, cefalee, fatigabilitate și amețeli. Profilul reacțiilor adverse prezentat mai jos se bazează pe analiza coroborată a datelor ce

provin din studii clinice controlate placebo, pentru toate indicațiile studiate, care a inclus un total de 3416 pacienți tratați cu levetiracetam. La aceste date se adaugă utilizarea levetiracetam în studiile de extensie corespunzătoare, de tip deschis, precum și date provenite din utilizarea după punerea pe piață. Profilul de siguranță al levetiracetam este, în general, similar la toate categoriile de vârstă (pacienți adulți, adolescenți și copii) și pentru toate indicațiile aprobate în epilepsie.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

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

<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>Foarte rare</u>
<u>Infecții și infestări</u>	rinofaringită			infecții	
<u>Tulburări hematologice și limfatic</u>			trombocitopenie leucopenie	pancitopenie, neutropenie, agranulocitoză	
<u>Tulburări ale sistemului imunitar</u>				Reacție adversă indusă de medicament, asociată cu eozinofilia 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, ideate suicidară, tulburări psihotice, comportament anormal, halucinații, furie, stare confuzională, atac de panică, labilitate emoțională/mod ificări ale dispoziției, agitație	suicid reușit, tulburări de personalitate, tulburări ale gândirii, delir	Tulburare obsesiv- compulsivă**

<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>Foarte rare</u>
<u>Tulburări ale sistemului nervos</u>	somnolență, cefalee	convulsii, tulburări de echilibru, amețeli, letargie, tremor	amnezie, afectare a memoriei, tulburări de coordonare/ataxi e, parestezii, tulburări de atenție	coreoatetoză, diskinezie, hiperkinezie, tulburări de mers, encefalopatie, epilepsie agravată, sindrom neuroleptic malign*	
<u>Tulburări oculare</u>			diplopie, vedere încețoșată		
<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>Tulburări renale și ale căilor urinare</u>				afecțiune renală acută	
<u>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</u>		erupții cutanate tranzitorii	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 generale și la nivelul locului de administrare</u>		astenie/fatigabilitate			
<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.
** Au fost observate cazuri foarte rare de apariție a tulburărilor obsesiv-compulsive (TOC) la pacienți cu antecedente subiacente de TOC sau tulburări psihiatrice în timpul supravegherii după punerea pe piață.

Descrierea anumitor reacții adverse

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

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

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

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

Copii și adolescenți

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

În plus, 101 sugari cu vârste mai mici de 12 luni au fost expuși într-un studiu de siguranță post-autorizare. Nu s-au identificat motive noi de îngrijorare privind siguranța pentru sugarii cu vârste mai mici de 12 luni cu epilepsie.

Profilul reacțiilor adverse 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 Keppra 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 prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V

4.9 Supradozaj

Simptome

În cazul supradozajului cu Keppra 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-1-pirolidină acetamidă), neînrudit din punct de vedere chimic cu alte antiepileptice existente.

Mecanism de acțiune

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

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

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

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

Eficacitate și siguranță clinică

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

Copii și adolescenți

Pentru copii și adolescenți (4–16 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 fixă de levetiracetam de 60 mg/kg și zi, administrată în două doze zilnice.

Comparativ cu evaluarea inițială, la 44,6% dintre pacienții tratați cu levetiracetam și 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 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 (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 fie crize convulsive parțiale neprovocate, fie crize convulsive tonico-clonice generalizate. Pacienților li s-a administrat aleator fie carbamazepină EC 400–1200 mg pe zi, fie levetiracetam 1000–3000 mg pe zi, pe o durată de până la 121 săptămâni, în funcție de răspunsul clinic.

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

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

Terapia adăugată în crizele 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 cu 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 cu diagnosticul de 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 cărora li s-a administrat placebo. Prin continuarea tratamentului pe termen lung, 28,6% dintre pacienți nu au mai avut crize convulsive mioclonice cel puțin 6 luni și 21,0% nu au mai avut crize convulsive mioclonice cel puțin un an.

Terapia 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 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 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 și 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 cărora li s-a administrat placebo. Prin continuarea tratamentului pe termen lung, 47,4% dintre pacienți nu au mai avut crize convulsive tonico-clonice cel puțin 6 luni și 31,5% nu au mai avut crize convulsive tonico-clonice cel puțin un an.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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. De aceea, nu este necesară monitorizarea concentrației plasmatice de levetiracetam.

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

Adulți și adolescenți

Absorbție

Levetiracetamul este rapid absorbit după administrare orală. Biodisponibilitatea după 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 plasmatic ($< 10\%$). Volumul de distribuție al levetiracetamului este de aproximativ 0,5–0,7 l/kg, o valoare apropiată de volumul total al apei în organism.

Metabolizare

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

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

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

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

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

Eliminare

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

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

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

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

Vârșnici

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

Insuficiență renală

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

La subiecții cu boală renală în stadiu 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 1,1 ml/min și kg.

Sugari și copii (1 lună-4 ani)

După administrarea la copii cu epilepsie (1 lună-4 ani) a unei doze unice (20 mg/kg) din soluția orală 100 mg/ml, levetiracetamul a fost absorbit rapid, iar concentrația plasmatică maximă 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 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 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 farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea și potențialul carcinogenic.

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

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

Au fost efectuate două studii cu privire la dezvoltare embrio-fetală (DEF) la șobolani, utilizând doze de 400, 1200 și 3600 mg/kg și zi. Numai într-unul dintre cele 2 studii DEF, la administrarea dozei de 3600 mg/kg și zi a existat o scădere ușoară a greutateii 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 de 200 mg/kg și zi pentru fetus (echivalentă cu doza zilnică maximă recomandată la om exprimată în mg/m² de suprafață corporală).

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

Studii efectuate la nou-născuții și 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

Nucleul comprimatului:

Croscarmeloză sodică
Macrogol 6000
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Film:

Alcool polivinilic parțial hidrolizat
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 3350
Talc
Lac indigo carmin aluminiu (E 132).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere de Al/PVC, introduse în cutii conținând câte 20, 30, 50, 60, 100 de comprimate filmate și ambalaje multiple conținând 200 (2 ambalaje de 100) comprimate filmate.

Blistere unidoză, perforate, de Al/PVC, introduse în cutii conținând câte 100 x 1 comprimat filmat.

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

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

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/146/001
EU/1/00/146/002
EU/1/00/146/003
EU/1/00/146/004
EU/1/00/146/005
EU/1/00/146/029
EU/1/00/146/034

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 29 septembrie 2000
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 August 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kepra 500 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține levetiracetam 500 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Formă alungită, culoare galbenă, 16 mm, având marcat codul "ucb" și "500" pe una din fețe.

Linia mediană este numai pentru a facilita ruperea în vederea înghițirii mai ușoare și nu pentru divizarea în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Kepra 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.

Kepra 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 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, doza fiind administrată la interval de două până la patru săptămâni.

Adolecenți (12-17 ani) cu greutate de 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. Vezi secțiunea *Copii și adolescenți* pentru ajustări ale dozelor în funcție de greutate.

Înteruperea tratamentului

Dacă administrarea de levetiracetam trebuie oprită, se recomandă întrerupere treptată (de exemplu la adulți și adolescenți cu greutate mai mare de 50 de kg: diminuări cu câte 500 mg, de două ori pe zi, la interval de două până la patru săptămâni; la 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 la adulți și adolescenți cu greutatea de 50 kg sau peste, pornind de la concentrația creatininei plasmatice (mg/dl), după următoarea formulă:

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

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

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

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

Grup	Clearance-ul creatininei (ml/min și 1.73 m ²)	Doze și frecvență
Funcție renală normală	≥ 80	500 până la 1500 mg de două ori pe zi
Insuficiență renală ușoară	50-79	500 până la 1000 mg de două ori pe zi
Insuficiență renală moderată	30-49	250 până la 750 mg de două ori pe zi
Insuficiență renală severă	< 30	250 până la 500 mg de două ori pe zi
Pacienți cu boală renală în stadiu terminal care efectuează ședințe de dializă ⁽¹⁾	-	500 până la 1000 mg o dată pe zi ⁽²⁾

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

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

La copii cu insuficiență renală, dozele de levetiracetam trebuie ajustate pe baza funcției renale deoarece eliminarea acestuia este dependentă de funcția renală. Această recomandare se bazează pe rezultatele unui studiu efectuat la adulți cu insuficiență renală.

Pentru adolescenți tineri, 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):

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

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

Ajustarea dozei la 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 și copii mici 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⁾ Keppra soluție orală trebuie utilizat în cazul dozelor sub 250 mg, pentru doze care nu sunt multipli de 250 mg atunci când nu se poate atinge doza recomandată administrând mai multe comprimate 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. De aceea, se recomandă o scădere cu 50% a dozei zilnice de întreținere atunci când clearance-ul creatininei este <60 ml/min și $1,73 m^2$.

Copii și adolescenți

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

Comprimatul filmat nu este adecvat pentru utilizare la sugari și copii cu vârsta sub 6 ani. Kepra soluție orală este forma farmaceutică adecvată pentru sugari. În plus, 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 Kepra soluție orală.

Monoterapie

Siguranța și eficacitatea Kepra 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

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

Pentru copii cu vârsta de 6 ani și mai mare, Kepra soluție orală trebuie utilizat pentru doze mai mici de 250 mg, pentru doze care nu sunt multipli de 250 mg atunci când doza recomandată nu poate fi atinsă luând mai multe comprimate și în cazul pacienților care nu pot înghiți comprimatele filmate.

Trebuie utilizată cea mai mică doză eficace pentru toate indicațiile. Doza de inițiere pentru un copil cu greutatea de 25 de kg trebuie să fie 250 mg de două ori pe zi, cu o doză maximă de 750 mg de două ori pe zi.

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.

Terapie adăugată la sugari cu vârsta cuprinsă între 0 lună și 6 luni

Soluția orală este forma farmaceutică adecvată la sugari.

Mod de administrare

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

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiența renală

Administrarea levetiracetam la pacienții cu insuficiență renală poate necesita ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă evaluarea funcției renale înainte de alegerea dozei (vezi pct. 4.2).

Afecțiune renală acută

Utilizarea levetiracetamului a fost foarte rar asociată cu o afecțiune renală acută, cu un timp până la debut variind de la câteva zile la câteva luni.

Hemoleucogramă

În general, la începutul tratamentului, au fost descrise cazuri rare de scădere a numărului de celule sanguine (neutropenie, agranulocitoză, leucopenie, trombocitopenie și pancitopenie) în asociere cu administrarea levetiracetamului. Se recomandă efectuarea hemoleucogramei complete la pacienții care prezintă slăbiciune importantă, febră cu valori mari, infecții recurente sau tulburări de coagulare (vezi pct. 4.8).

Suicid

La pacienții tratați cu medicamente antiepileptice (inclusiv levetiracetam) s-au raportat cazuri de suicid, tentativă de suicid, ideație 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 ideație 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 ideație 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 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.

De exemplu, s-a raportat lipsa eficacității sau agravarea crizelor convulsive epileptice la pacienți cu epilepsie asociată cu mutații ale subunității alfa 8 a canalului de sodiu voltaj-dependent (SCN8A).

Prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă

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

Copii și adolescenți

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

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente antiepileptice

Datele din studiile clinice desfășurate înainte de punerea pe piață efectuate la adulți indică faptul că levetiracetam nu influențează concentrațiile plasmatice ale altor medicamente antiepileptice (fenitoină, carbamazepină, acid valproic, fenobarbital, lamotrigină, gabapentină și primidonă) și că aceste medicamente antiepileptice nu influențează farmacocinetica 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. Totuși, datele existente sugerează că, în cazul copiilor, medicamentele antiepileptice inductoare enzimatică cresc clearance-ul levetiracetamului cu 20%. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor.

Probenecid

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

Metotrexat

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

Contraceptive orale și alte interacțiuni farmacocinetice

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

Laxative

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

Alimente și alcool etilic

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

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să primească recomandări medicale de specialitate. Tratatamentul 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 Keppra. 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. Aceasta scădere este mai pronunțată în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină (până la 60% din concentrația plasmatică inițială înainte de sarcină). La gravidele tratate cu levetiracetam trebuie să se asigure o urmărire clinică adecvată.

Alăptarea

Levetiracetamul se elimină în laptele uman. De aceea, nu se recomandă alăptarea în cursul tratamentului. Cu toate acestea, dacă tratamentul cu levetiracetam este necesar în timpul alăptării, raportul risc/beneficiu al acestui tratament trebuie cântărit luând în considerare importanța alăptării.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3). Nu sunt disponibile date clinice; nu se cunoaște riscul potențial la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Levetiracetam are o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Din cauza unei posibile sensibilități individuale diferite, unii pacienți pot prezenta, în special la începutul tratamentului sau după creșterea dozei, somnolență sau alte simptome la nivelul sistemului nervos central. De aceea, pacienții care conduc vehicule sau folosesc utilaje trebuie avertizați asupra riscului de apariție a acestor simptome. Pacienții sunt sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până când nu se stabilește că abilitatea lor pentru aceste activități nu este afectată.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost rinofaringită, somnolență, cefalee, fatigabilitate și amețeli. Profilul reacțiilor adverse prezentat mai jos se bazează pe analiza coroborată a datelor ce provin din studii clinice controlate placebo, pentru toate indicațiile studiate, care a inclus un total de 3416 pacienți tratați cu levetiracetam. La aceste date se adaugă utilizarea levetiracetam în studiile de

extensie corespunzătoare, de tip deschis, precum și date provenite din utilizarea după punerea pe piață. Profilul de siguranță al levetiracetam este, în general, similar la toate categoriile de vârstă (pacienți adulți, adolescenți și copii) și pentru toate indicațiile aprobate în epilepsie.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

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

<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>Foarte 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>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>Foarte rare</u>
<u>Tulburări psihice</u>		depresie, ostilitate/agresivitate, anxietate, insomnie, nervozitate/iritabilitate	tentativă de suicid, ideea de suicid, tulburări psihotice, comportament anormal, halucinații, furie, stare confuzională, atac de panică, labilitate emoțională/modificări ale dispoziției, agitație	suicid reușit, tulburări de personalitate, tulburări ale gândirii, delir	Tulburare obsesiv-compulsivă**
<u>Tulburări ale sistemului nervos</u>	somnolență, cefalee	convulsii, tulburări de echilibru, amețeli, letargie, tremor	amnezie, afectarea memoriei, tulburări de coordonare/ataxie, parestezii, tulburări de atenție	coreoatetoză, diskinezie, hiperkinezie, tulburări de mers, encefalopatie, epilepsie agravată, sindrom neuroleptic malign*	
<u>Tulburări oculare</u>			diplopie, vedere încețoșată		
<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>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>Foarte rare</u>
<u>Tulburări hepatobiliare</u>			rezultate anormale ale testelor funcționale hepatice	insuficiență hepatică, hepatită	
<u>Tulburări renale și ale căilor urinare</u>				afecțiune renală acută	
<u>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</u>		erupții cutanate tranzitorii	alopecie, eczemă, prurit	necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf	
<u>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</u>			slăbiciune musculară, mialgie	rabdomioliză și valoare serică crescută a creatinfosfokinazei*	
<u>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</u>		astenie/fatigabilitate			
<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.

** Au fost observate cazuri foarte rare de apariție a tulburărilor obsesiv-compulsive (TOC) la pacienți cu antecedente subiacente de TOC sau tulburări psihiatrice în timpul supravegherii după punerea pe piață.

Descrierea anumitor reacții adverse

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

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

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

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

Copii și adolescenți

Un număr total de 190 pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 lună și sub 4 ani au fost tratați cu levetiracetam în studii controlate placebo și studii deschise de extensie. Șaizeci dintre acești pacienți au fost tratați cu levetiracetam în studii controlate placebo. Un număr total de 645 pacienți cu vârsta cuprinsă între 4 și 16 ani au fost tratați cu levetiracetam în cadrul studiilor controlate placebo și al studiilor deschise de extensie. Dintre aceștia, 233 pacienți au fost tratați cu levetiracetam în cadrul

studiilor controlate placebo. Pentru ambele categorii de vârstă, la aceste date se adaugă experiența utilizării levetiracetam de după punerea pe piață.

În plus, 101 sugari cu vârste mai mici de 12 luni au fost expuși într-un studiu de siguranță post-autorizare. Nu s-au identificat motive noi de îngrijorare privind siguranța pentru sugarii cu vârste mai mici de 12 luni cu epilepsie.

Profilul reacțiilor adverse 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 evaluat 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 Keppra 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 prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Simptome

În cazul supradozajului cu Keppra 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-1-pirolidină acetamidă), neînrudit din punct de vedere chimic cu alte antiepileptice existente.

Mecanism de acțiune

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

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

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

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

Eficacitate și siguranță clinică

Terapie adăugată în crizele convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți 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 au rămas fără crize convulsive timp de 12 luni (56,6% dintre pacienții care au primit levetiracetam și 58,5% dintre pacienții care au primit carbamazepină CR).

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

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

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

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

Terapie adăugată în crizele convulsive tonico-clonice 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 pe termen lung, 47,4% dintre pacienți nu au mai avut crize convulsive tonico-clonice cel puțin 6 luni și 31,5% nu au mai avut crize convulsive tonico-clonice cel puțin un an.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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. De aceea nu este necesară monitorizarea concentrației plasmatice de levetiracetam.

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

Adulți și adolescenți

Absorbție

Levetiracetamul este rapid absorbit după administrare orală. Biodisponibilitatea după 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 plasmatice (<10%). Volumul de distribuție al levetiracetamului este de aproximativ 0,5 – 0,7 l/kg, o valoare apropiată de volumul total al apei în organism.

Metabolizare

Levetiracetamul nu este metabolizat în proporție mare la om. Calea metabolică principală (24% din doza administrată) este reprezentată de hidroliza enzimatică a grupării acetamidă. Producerea metabolitului principal, ucb L057, nu se realizează pe calea izomerazelor 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. Leveteracetamul determină o ușoară inducție a CYP2B6 și CYP3A4. Datele *in vitro* și datele despre interacțiunile *in vivo* referitoare la anticoncepționale orale, digoxină și warfarină indică faptul că nu este de așteptat o inducție enzimatică semnificativă *in vivo*. De aceea, interacțiunea Keppra cu alte substanțe sau invers este puțin probabilă.

Eliminare

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

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

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

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

Vârșnici

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

Insuficiență renală

Atât clearance-ul aparent total al levetiracetamului, cât și cel al metabolitului său principal sunt corelate cu clearance-ul creatininei. Ca urmare, la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (vezi pct. 4.2) se recomandă ajustarea dozei zilnice de întreținere de Keppra, 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 sedințe de dializă, respectiv de 3,1 ore în cadrul aceleiași sedințe 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 1,1 ml/min și kg.

Sugari și copii (1 lună - 4 ani)

După administrarea la copii cu epilepsie (1 lună - 4 ani) a unei doze unice (20 mg/kg) din soluția orală 100 mg/ml, levetiracetamul a fost absorbit rapid iar concentrația plasmatică maximă 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 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 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 farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea și potențialul carcinogenic.

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

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

Au fost efectuate două studii cu privire la dezvoltare embrio-fetală (DEF) la șobolani, utilizând doze de 400, 1200 și 3600 mg/kg și zi. Numai într-unul dintre cele 2 studii DEF, la administrarea dozei de 3600 mg/kg și zi a existat o scădere ușoară a greutății 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 fetușilor, asociate cu o incidență crescută a fetușilor cu anomalii cardiovasculare/scheletice. Valoarea la care nu se observă reacții adverse a fost < 200 mg/kg și zi pentru femele și de 200 mg/kg și zi pentru fetus (echivalentă cu doza zilnică maximă recomandată la om exprimată în mg/m² de suprafață corporală).

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

Studii 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/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

Nucleul comprimatului:

Croscarmeloză sodică

Macrogol 6000

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Film:

Alcool polivinilic parțial hidrolizat

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol 3350

Talc

Oxid galben de fier (E 172).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere de Al/PVC introduse în cutii conținând câte 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 de comprimate filmate și ambalaje multiple conținând 200 (2 ambalaje de 100) comprimate filmate.

Blistere unidoză, perforate, de Al/PVC, introduse în cutii conținând câte 100 x 1 comprimate filmate.

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

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

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/146/006
EU/1/00/146/007
EU/1/00/146/008
EU/1/00/146/009
EU/1/00/146/010
EU/1/00/146/011
EU/1/00/146/012
EU/1/00/146/013
EU/1/00/146/035

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 29 septembrie 2000
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 August 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kepra 750 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține levetiracetam 750 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține 0,19 mg agent colorant galben amurg FCF (E110)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Formă alungită, culoare portocalie, 18 mm, având marcat codul “ucb” și ”750” pe una din fețe. Linia mediană este numai pentru a facilita ruperea în vederea înghițirii mai ușoare și nu pentru divizarea în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Kepra 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.

Kepra 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 tolerabilitate, doza zilnică poate fi crescută până la 1500 mg, de două ori pe zi. Doza poate fi modificată prin creștere sau scădere cu câte 250 mg sau 500 mg, doza fiind administrată de două ori pe zi, la interval de două până la patru săptămâni.

Adolescenți (12-17 ani) cu greutate de 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. Vezi secțiunea *Copii și adolescenți* pentru ajustări ale dozelor în funcție de greutate.

Înteruperea tratamentului

Dacă administrarea de levetiracetam trebuie oprită, se recomandă întrerupere treptată (de exemplu la adulți și adolescenți cu greutate mai mare de 50 de kg: diminuări cu câte 500 mg, de două ori pe zi, la interval de două până la patru săptămâni; la 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 la adulți și adolescenți cu greutatea de 50 kg sau peste, pornind de la concentrația creatininei plasmatică (mg/dl), după următoarea formulă:

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

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

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

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

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

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

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

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

La copii cu insuficiență renală, dozele de levetiracetam trebuie ajustate pe baza funcției renale deoarece eliminarea acestuia este dependentă de funcția renală. Această recomandare se bazează pe rezultatele unui studiu efectuat la adulți cu insuficiență renală.

Pentru adolescenți tineri, copii și sugari, CL_{cr} în ml/min și 1,73 m² poate fi evaluat din determinarea creatininemiei (mg/dl), utilizând următoarea formulă (formulă Schwartz):

$$\text{înălțime (cm)} \times ks$$

$$CL_{cr} \text{ (ml/min și 1,73 m}^2\text{)} = \text{-----}$$

$$\text{creatinină plasmatică (mg/dl)}$$

ks = 0,45 la sugari până la 1 an; ks = 0,55 pentru copii cu vârsta sub 13 ani și adolescenții 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 și copii mici 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⁾ Keppra soluție orală trebuie utilizat în cazul dozelor sub 250 mg, pentru doze care nu sunt multipli de 250 mg atunci când nu se poate atinge doza recomandată administrând mai multe comprimate 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. De aceea, se recomandă o scădere cu 50% a dozei zilnice de întreținere, atunci când clearance-ul creatininei este <60 ml/min și 1,73 m².

Copii și adolescenți

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

Comprimatul filmat nu este adecvat pentru utilizare la sugari și copii cu vârsta sub 6 ani. Kepra soluție orală este forma farmaceutică adecvată pentru sugari. În plus, 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 Kepra soluție orală.

Monoterapie

Siguranța și eficacitatea Kepra 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

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

Pentru copii cu vârsta de 6 ani și mai mare, Kepra soluție orală trebuie utilizată pentru doze mai mici de 250 mg, pentru doze care nu sunt multipli de 250 mg atunci când doza recomandată nu poate fi atinsă luând mai multe comprimate și în cazul pacienților care nu pot înghiți comprimatele filmate.

Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă pentru toate indicațiile. Doza de inițiere pentru un copil cu greutatea de 25 de kg trebuie să fie 250 mg de două ori pe zi, cu o doză maximă de 750 mg de două ori pe zi.

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.

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

Soluția orală este forma farmaceutică adecvată la sugari.

Mod de administrare

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

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiența renală

Administrarea levetiracetam la pacienții cu insuficiență renală poate necesita ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă evaluarea funcției renale înainte de alegerea dozei (vezi pct. 4.2).

Afecțiune renală acută

Utilizarea levetiracetamului a fost foarte rar asociată cu o afecțiune renală acută, cu un timp până la debut variind de la câteva zile la câteva luni.

Hemoleucogramă

În general, la începutul tratamentului, au fost descrise cazuri rare de scădere a numărului de celule sanguine (neutropenie, agranulocitoză, leucopenie, trombocitopenie și pancitopenie) în asociere cu administrarea levetiracetamului. Se recomandă efectuarea hemoleucogramei complete la pacienții care prezintă slăbiciune importantă, febră cu valori mari, infecții recurente sau tulburări de coagulare (vezi pct. 4.8).

Suicid

La pacienții tratați cu medicamente antiepileptice (inclusiv levetiracetam) s-au raportat cazuri de suicid, tentativă de suicid, ideație 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 ideație 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 ideație suicidară și comportament suicidar.

Comportamente anormale și agresive

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

Agravarea crizelor convulsive epileptice

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

De exemplu, s-a raportat lipsa eficacității sau agravarea crizelor convulsive epileptice la pacienți cu epilepsie asociată cu mutații ale subunității alfa 8 a canalului de sodiu voltaj-dependent (SCN8A).

Prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă

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

Copii

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

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

Excipienți

Kepra 750 mg comprimate filmate conține agentul colorant E110, care ar putea determina apariția de reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente antiepileptice

Datele din studiile clinice desfășurate înainte de punerea pe piață efectuate la adulți indică faptul că levetiracetam nu influențează concentrațiile plasmatice ale altor medicamente antiepileptice (fenitoină, carbamazepină, acid valproic, fenobarbital, lamotrigină, gabapentină și primidonă) și că aceste medicamente antiepileptice nu influențează farmacocinetica 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. Totuși, datele existente sugerează că, în cazul copiilor, medicamentele antiepileptice inductoare enzimatică cresc clearance-ul levetiracetamului cu 20%. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor.

Probenecid

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

Metotrexat

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

Contraceptive orale și alte interacțiuni farmacocinetice

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

Laxative

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

Alimente și alcool etilic

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

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

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 Keppra. 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. Aceasta scădere este mai pronunțată în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină (până la 60% din concentrația plasmatică inițială înainte de sarcină). La gravidele tratate cu levetiracetam trebuie să se asigure o urmărire clinică adecvată.

Alăptarea

Levetiracetamul se elimină în laptele uman. De aceea, nu se recomandă alăptarea în cursul tratamentului. Cu toate acestea, dacă tratamentul cu levetiracetam este necesar în timpul alăptării, raportul risc/beneficiu al acestui tratament trebuie cântărit luând în considerare importanța alăptării.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3). Nu sunt disponibile date clinice; nu se cunoaște riscul potențial la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Levetiracetam are o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Din cauza unei posibile sensibilități individuale diferite, unii pacienți pot prezenta, în special la începutul tratamentului sau după creșterea dozei, somnolență sau alte simptome la nivelul sistemului nervos-central. De aceea, pacienții care conduc vehicule sau folosesc utilaje trebuie avertizați asupra riscului de apariție a acestor simptome. Pacienții sunt sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până când nu se stabilește că abilitatea lor pentru aceste activități nu este afectată.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

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

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

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

<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>Foarte 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</i> , DRESS), Hipersensibilitate (inclusiv angioedem și anafilaxie).	
<u>Tulburări metabolice și de nutriție</u>		anorexie	scădere ponderală, creștere ponderală	hiponatremia	

<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>Foarte rare</u>
<u>Tulburări psihice</u>		depresie, ostilitate/agresivitate, anxietate, insomnie, nervozitate/iritabilitate	tentativă de suicid, ideea de suicid, tulburări psihotice, comportament anormal, halucinații, furie, stare confuzională, atac de panică, labilitate emoțională/modificări ale dispoziției, agitație	suicid reușit, tulburări de personalitate, tulburări ale gândirii, delir	Tulburare obsesiv-compulsivă**
<u>Tulburări ale sistemului nervos</u>	somnolență, cefalee	convulsii, tulburări de echilibru, amețeli, letargie, tremor	amnezie, afectarea memoriei, tulburări de coordonare/ataxie, parestezii, tulburări de atenție	coreoatetoză, diskinezie, hiperkinezie, tulburări de mers, encefalopatie, epilepsie agravată, sindrom neuroleptic malign*	
<u>Tulburări oculare</u>			diplopie, vedere încețoșată		
<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>Tulburări renale și ale căilor urinare</u>				afecțiune renală acută	

<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>Foarte rare</u>
<u>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</u>		erupții cutanate tranzitorii	alopecie, eczemă, prurit	necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf	
<u>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</u>			slăbiciune musculară, mialgie	rabdomioliză și valoare serică crescută a creatinfosfokinazei *	
<u>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</u>		astenie/fatigabilitate			
<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.

** Au fost observate cazuri foarte rare de apariție a tulburărilor obsesiv-compulsive (TOC) la pacienți cu antecedente subiacente de TOC sau tulburări psihiatrice în timpul supravegherii după punerea pe piață.

Descrierea anumitor reacții adverse

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

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

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

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

Copii și adolescenți

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

În plus, 101 sugari cu vârste mai mici de 12 luni au fost expuși într-un studiu de siguranță post-autorizare. Nu s-au identificat motive noi de îngrijorare privind siguranța pentru sugarii cu vârste mai mici de 12 luni cu epilepsie.

Profilul reacțiilor adverse 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 cu 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 Keppra 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

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Simptome

În cazul supradozajului cu Keppra 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-1-pirolidină acetamidă), neînrudit din punct de vedere chimic cu alte antiepileptice existente.

Mecanism de acțiune

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

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

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

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

Eficacitate și experiență 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 au rămas fără crize convulsive timp de 12 luni (56,6% dintre pacienții care au primit levetiracetam și 58,5% dintre pacienții care au primit carbamazepină CR).

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

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

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

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

Terapie adăugată în crizele convulsive tonico-clonice 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 pe termen lung, 47,4% dintre pacienți nu au mai avut crize convulsive tonico-clonice cel puțin 6 luni și 31,5% nu au mai avut crize convulsive tonico-clonice cel puțin un an.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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. De aceea nu este necesară monitorizarea concentrației plasmatice de levetiracetam.

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

Adulți și adolescenți

Absorbție

Levetiracetamul este rapid absorbit după administrare orală. Biodisponibilitatea după 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 modificată 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 plasmatice (<10%). Volumul de distribuție al levetiracetamului este de aproximativ 0,5 – 0,7 l/kg, o valoare apropiată de volumul total al apei în organism.

Metabolizare

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

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

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

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

În culturile de hepatocite umane, levetiracetamul are efect slab sau nu are efect asupra CYP1A2, SUL1E1 sau UGT1A1. Levetiracetamul determină o ușoară inducție a CYP2B6 și CYP3A4. Datele *in vitro* și datele despre interacțiunile *in vivo* referitoare la anticoncepționale orale, digoxină și warfarină indică faptul că nu este de așteptat o inducție enzimatică semnificativă *in vivo*. De aceea, interacțiunea Keppra cu alte substanțe sau invers este puțin probabilă.

Eliminare

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

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

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

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

Vârstnici

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

Insuficiență renală

Atât clearance-ul aparent total al levetiracetamului cât și cel al metabolitului său principal sunt corelate cu clearance-ul creatininei. Ca urmare, la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (vezi pct. 4.2) se recomandă ajustarea dozei zilnice de întreținere de Keppra, 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 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 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 farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea și potențialul carcinogenic.

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

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

Au fost efectuate două studii cu privire la dezvoltare embrio-fetală (DEF) la șobolani, utilizând doze de 400, 1200 și 3600 mg/kg și zi. Numai într-unul dintre cele 2 studii DEF, la administrarea dozei de 3600 mg/kg și zi a existat o scădere ușoară a greutății fetușilor, 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 greutății fetușilor, asociate cu o incidență crescută a fetușilor cu anomalii cardiovasculare/scheletice. Valoarea la care nu se observă reacții adverse a fost < 200 mg/kg și zi pentru femele și de 200 mg/kg și zi pentru fetus (echivalentă cu doza zilnică maximă recomandată la om exprimată în mg/m² de suprafață corporală).

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Croscarmeloză sodică

Macrogol 6000

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Film:

Alcool polivinilic parțial hidrolizat

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol 3350

Talc

Lac galben amurg aluminiu FCF (E110)

Oxid roșu de fier (E 172).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere de Al/PVC, introduse în cutii conținând câte 20, 30, 50, 60, 80, 100 de comprimate filmate și ambalaje multiple conținând și 200 (2 ambalaje de 100) comprimate filmate.

Blistere unidoză, perforate, de Al/PVC, introduse în cutii conținând câte 100 x 1 comprimate filmate.

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

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

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/146/014

EU/1/00/146/015
EU/1/00/146/016
EU/1/00/146/017
EU/1/00/146/018
EU/1/00/146/019
EU/1/00/146/028
EU/1/00/146/036

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 29 septembrie 2000
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 August 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kepra 1000 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține levetiracetam 1000 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Formă alungită, culoare albă, 19 mm, având marcat codul “ucb” și ”1000” pe una din fețe.

Linia mediană este numai pentru a facilita ruperea în vederea înghițirii mai ușoare și nu pentru divizarea în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Kepra 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.

Kepra este indicată ca terapie adăugată

- în tratamentul crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți cu epilepsie epileptici 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 tolerabilitate, doza zilnică poate fi crescută până la 1500 mg, de două ori pe zi. Doza poate fi modificată prin creștere sau scădere cu câte 250 mg sau 500 mg, doza fiind administrată de două ori pe zi, la interval de două până la patru săptămâni.

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

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

Înteruperea tratamentului

Dacă administrarea de levetiracetam trebuie oprită, se recomandă întrerupere treptată (de exemplu la adulți și adolescenți cu greutate mai mare de 50 de kg: diminuări cu câte 500 mg, de două ori pe zi, la interval de două până la patru săptămâni; la sugari cu vârsta mai mare de 6 luni, copiii 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 la adulți și adolescenți cu greutatea de 50 kg sau peste, pornind de la concentrația creatininei plasmatice (mg/dl), după următoarea formulă:

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

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

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

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

Grup	Clearance-ul creatininei (ml/min și 1.73 m ²)	Doze și frecvență
Funcție renală normală	≥ 80	500 până la 1500 mg de două ori pe zi
Insuficiență renală ușoară	50-79	500 până la 1000 mg de două ori pe zi
Insuficiență renală moderată	30-49	250 până la 750 mg de două ori pe zi
Insuficiență renală severă	< 30	250 până la 500 mg de două ori pe zi
Pacienți cu boală renală în stadiu terminal care efectuează ședințe de dializă ⁽¹⁾	-	500 până la 1000 mg o dată pe zi ⁽²⁾

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

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

La copii cu insuficiență renală, dozele de levetiracetam trebuie ajustate pe baza funcției renale deoarece eliminarea acestuia este dependentă de funcția renală. Această recomandare se bazează pe rezultatele unui studiu efectuat la adulți cu insuficiență renală.

Pentru adolescenți tineri, 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):

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

$k_s = 0,45$ la sugari până la 1 an; $k_s = 0,55$ pentru copii cu vârsta sub 13 ani și adolescenții de sex feminin; $k_s = 0,7$ 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 și copii mici 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⁾ Keppra soluție orală trebuie utilizat în cazul dozelor sub 250 mg, pentru doze care nu sunt multipli de 250 mg atunci când nu se poate atinge doza recomandată administrând mai multe comprimate 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. De aceea, se recomandă o scădere cu 50% a dozei zilnice de întreținere, atunci când clearance-ul creatininei este <60 ml/min și $1,73 m^2$.

Copii și adolescenți

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

Comprimatul filmat nu este adecvat pentru utilizare la sugari și copii cu vârsta sub 6 ani. Kepra soluție orală este forma farmaceutică adecvată pentru sugari. În plus, 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 Kepra soluție orală.

Monoterapie

Siguranța și eficacitatea Kepra 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 și copii mici la sugari 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

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

Pentru copii cu vârsta de 6 ani și mai mare, Kepra soluție orală trebuie utilizată pentru doze mai mici de 250 mg, pentru doze care nu sunt multipli de 250 mg atunci când doza recomandată nu poate fi atinsă luând mai multe comprimate și în cazul pacienților care nu pot înghiți comprimatele filmate.

Trebuie utilizată cea mai mică doză eficace pentru toate indicațiile. Doza de inițiere pentru un copil cu greutatea de 25 de kg trebuie să fie 250 mg de două ori pe zi cu o doză maximă de 750 mg de două ori pe zi.

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..

Terapie adăugată la sugari cu vârsta cuprinsă între 0 lună și 6 luni

Soluția orală este forma farmaceutică adecvată la sugari.

Mod de administrare

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

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiența renală

Administrarea levetiracetam la pacienții cu insuficiență renală poate necesita ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă evaluarea funcției renale înainte de alegerea dozei (vezi pct. 4.2).

Afecțiune renală acută

Utilizarea levetiracetamului a fost foarte rar asociată cu o afecțiune renală acută, cu un timp până la debut variind de la câteva zile la câteva luni.

Hemoleucogramă

În general, la începutul tratamentului, au fost descrise cazuri rare de scădere a numărului de celule sanguine (neutropenie, agranulocitoză, leucopenie, trombocitopenie și pancitopenie) în asociere cu administrarea levetiracetamului. Se recomandă efectuarea hemoleucogramei complete la pacienții care prezintă slăbiciune importantă, febră cu valori mari, infecții recurente sau tulburări de coagulare (vezi pct. 4.8).

Suicid

La pacienții tratați cu medicamente antiepileptice (inclusiv levetiracetam) s-au raportat cazuri de suicid, tentativă de suicid, ideeație suicidară și comportament suicidar. În urma unei metaanalize a studiilor clinice randomizate controlate cu placebo în care s-au utilizat medicamente antiepileptice, s-a evidențiat un risc ușor crescut de apariție a gândurilor suicidare și comportamentului suicidar. Mecanismul care a determinat apariția acestui risc nu este cunoscut.

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

Comportamente anormale și agresive

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

Agravarea crizelor convulsive epileptice

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

De exemplu, s-a raportat lipsa eficacității sau agravarea crizelor convulsive epileptice la pacienți cu epilepsie asociată cu mutații ale subunității alfa 8 a canalului de sodiu voltaj-dependent (SCN8A).

Prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă

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

Copii și adolescenți

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

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente antiepileptice

Datele din studiile clinice desfășurate înainte de punerea pe piață efectuate la adulți indică faptul că levetiracetam nu influențează concentrațiile plasmatice ale altor medicamente antiepileptice (fenitoină, carbamazepină, acid valproic, fenobarbital, lamotrigină, gabapentină și primidonă) și că aceste medicamente antiepileptice nu influențează farmacocinetica 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. Totuși, datele existente sugerează că, în cazul copiilor, medicamentele antiepileptice inductoare enzimatică cresc clearance-ul levetiracetamului cu 20%. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor.

Probenecid

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

Metotrexat

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

Contraceptive orale și alte interacțiuni farmacocinetice

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

Laxative

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

Alimente și alcool etilic

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

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

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 Keppra. 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. De aceea, nu se recomandă alăptarea în cursul tratamentului. Cu toate acestea, dacă tratamentul cu levetiracetam este necesar în timpul alăptării, raportul risc/beneficiu al acestui tratament trebuie cântărit luând în considerare importanța alăptării.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3). Nu sunt disponibile date clinice; nu se cunoaște riscul potențial la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Levetiracetam are o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Din cauza unei posibile sensibilități individuale diferite, unii pacienți pot prezenta, în special la începutul tratamentului sau după creșterea dozei, somnolență sau alte simptome la nivelul sistemului nervos-central. De aceea, pacienții care conduc vehicule sau folosesc utilaje trebuie avertizați asupra riscului de apariție a acestor simptome. Pacienții sunt sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până când nu se stabilește că abilitatea lor pentru aceste activități nu este afectată.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

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

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

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

<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>Foarte 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</i> , DRESS), 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 reușit, tulburări de personalitate, tulburări ale gândirii, delir	Tulburare obsesiv-compulsivă**
<u>Tulburări ale sistemului nervos</u>	somnolență, cefalee	convulsii, tulburări de echilibru, amețeli, letargie, tremor	amnezie, afectarea memoriei, tulburări de coordonare/ataxie, parestezii, tulburări de atenție	coreoatetoză, diskinezie, hiperkinezie, tulburări de mers, encefalopatie, epilepsie agravată, sindrom neuroleptic malign*	

<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>Foarte rare</u>
<u>Tulburări oculare</u>			diplopie, vedere încețoșată		
<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>Tulburări renale și ale căilor urinare</u>				afecțiuni renală acută	
<u>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</u>		erupții cutanate tranzitorii	alopecie, eczemă, prurit	necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf	
<u>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</u>			slăbiciune musculară, mialgie	rabdomioliză și valoare serică crescută a creatinfosfokinazei*	
<u>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</u>		astenie/fatigabilitate			
<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.

** Au fost observate cazuri foarte rare de apariție a tulburărilor obsesiv-compulsive (TOC) la pacienți cu antecedente subiacente de TOC sau tulburări psihiatrice în timpul supravegherii după punerea pe piață.

Descrierea anumitor reacții adverse

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

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

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

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

Copii și adolescenți

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

În plus, 101 sugari cu vârste mai mici de 12 luni au fost expuși într-un studiu de siguranță post-autorizare. Nu s-au identificat motive noi de îngrijorare privind siguranța pentru sugarii cu vârste mai mici de 12 luni cu epilepsie.

Profilul reacțiilor adverse 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 Keppra 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

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Simptome

În cazul supradozajului cu Keppra s-au observat stare de 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-1-pirolidină acetamidă), neînrudit din punct de vedere chimic cu alte antiepileptice existente.

Mecanism de acțiune

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

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

În plus are o acțiune parțială de reversibilitate asupra reducerii curenților de poartă GABA și glicină indusă de zinc și β -carboline. Mai mult, studii *in vitro* au arătat că levetiracetamul se leagă de un situs specific la nivelul țesutului cerebral al rozătoarelor. Acest situs de legare este proteina 2A de la nivelul veziculelor sinaptice, 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 experiență 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 au rămas fără crize convulsive timp de 12 luni (56,6% dintre pacienții care au primit levetiracetam și 58,5% dintre pacienții care au primit carbamazepină CR).

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

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

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

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

Terapie adăugată în crizele convulsive tonico-clonice 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 pe termen lung, 47,4% dintre pacienți nu au mai avut crize convulsive tonico-clonice cel puțin 6 luni și 31,5% nu au mai avut crize convulsive tonico-clonice cel puțin un an.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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. De aceea nu este necesară monitorizarea concentrației plasmatice de levetiracetam.

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

Adulți și adolescenți

Absorbție

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

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

Concentrația plasmatică maximă (C_{max}) atinge valoarea de 31 $\mu\text{g/ml}$, 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 plasmatică (<10%). Volumul de distribuție al levetiracetamului este de aproximativ 0,5 – 0,7 l/kg, o valoare apropiată de volumul total al apei în organism.

Metabolizare

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

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

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

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

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

Eliminare

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

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

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

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

Vârșnici

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

Insuficiență renală

Atât clearance-ul aparent total al levetiracetamului cât și al metabolitului său principal sunt corelate cu clearance-ul creatininei. Ca urmare, la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (vezi pct. 4.2) se recomandă ajustarea dozei zilnice de întreținere de Keppra, 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 1,1 ml/min și kg.

Sugari și copii (1 lună - 4 ani)

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

Reacții adverse neobservate în studii clinice dar observate în cadrul studiilor la șobolan și în proporție mai mică la șoarece, la valori ale expunerii similare cu valorile expunerii la om și cu posibilă relevanță clinică, au fost modificări hepatice indicând un răspuns adaptativ, cum sunt: creșterea masei hepatice, hipertrofie centrolobulară, infiltrare grasă și creșterea concentrațiilor 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 fetușilor, 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, în 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 fetușilor asociate cu o incidență crescută a fetușilor cu anomalii cardiovasculare/scheletice. Valoarea la care nu se observă reacții adverse a fost < 200 mg/kg și zi pentru femele și 200 mg/kg și zi pentru fetus (echivalentă cu doza zilnică maximă recomandată la om exprimată în mg/m² de suprafață corporală).

Un studiu cu privire la dezvoltarea peri- și postnatală a fost efectuat la șobolani utilizând levetiracetam în doze de 70, 350 și 1800 mg/kg și zi. Valoarea la care nu se observă reacții adverse a fost ≥ 1800 mg/kg și zi pentru femelele F0 și pentru supraviețuirea, creșterea și dezvoltarea puilor F1 până la înțărare (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

Nucleul comprimatului:

Croscarmeloză sodică
Macrogol 6000
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Film:

Alcool polivinilic parțial hidrolizat
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 3350
Talc

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere de Al/PVC, introduse în cutii conținând câte 10, 20, 30, 50, 60, 100 de comprimate filmate și ambalaje multiple conținând și 200 (2 ambalaje de 100) comprimate filmate.

Blistere unidoză, perforate, de Al/PVC, introduse în cutii conținând câte 100 x 1 comprimate filmate.

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

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

UCB Pharma SA
Allee de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/146/020
EU/1/00/146/021
EU/1/00/146/022
EU/1/00/146/023
EU/1/00/146/024
EU/1/00/146/025
EU/1/00/146/026
EU/1/00/146/037

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 29 septembrie 2000
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 August 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kepra 100 mg/ml soluție orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține levetiracetam 100 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare ml conține 2,7 mg parahidroxibenzoat de metil (E218), 0,3 mg parahidroxibenzoat de propil (E216) și 300 mg maltitol lichid.

Pentru lista completă a excipienților, vezi 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală.

Lichid incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Kepra 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.

Kepra 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 mai mică, de 250 mg de două ori pe zi, pe baza unei evaluări efectuată de către medic a efectelor de reducere a frecvenței crizelor convulsive comparativ cu potențialele reacții adverse. Doza poate fi crescută la 500 mg de două ori pe zi după două săptămâni.

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

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

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

Înteruperea tratamentului

Dacă administrarea de levetiracetam trebuie oprită, se recomandă întrerupere treptată (de exemplu la adulți și adolescenți cu greutate mai mare de 50 de kg: diminuări cu câte 500 mg, de două ori pe zi, la interval de două până la patru săptămâni; la 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 plasmatică (mg/dl), după următoarea formulă:

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

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

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

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

Grup	Clearance-ul creatininei (ml/min și 1.73 m ²)	Doze și frecvență
Funcție renală normală	≥ 80	500 până la 1500 mg de două ori pe zi
Insuficiență renală ușoară	50-79	500 până la 1000 mg de două ori pe zi
insuficiență renală moderată	30-49	250 până la 750 mg de două ori pe zi
Insuficiență renală severă	< 30	250 până la 500 mg de două ori pe zi
Pacienți cu boală renală în stadiu terminal care efectuează ședințe de dializă ⁽¹⁾	-	500 până la 1000 mg o dată pe zi ⁽²⁾

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

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

La copii cu insuficiență renală, dozele de levetiracetam trebuie ajustate pe baza funcției renale deoarece eliminarea acestuia este dependentă de funcția renală. Această recomandare se bazează pe rezultatele unui studiu efectuat la adulți cu insuficiență renală.

Pentru adolescenți tineri, copii și sugari, CL_{cr} în ml/min și 1,73 m² poate fi evaluat din determinarea creatininemiei (mg/dl), utilizând următoarea formulă (formulă Schwartz):

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

ks = 0,45 la sugari până la 1 an; ks = 0,55 pentru copii 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 și copii mici 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

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 și copii mici cu vârsta cuprinsă între 6 și 23 luni, copii și adolescenți cu greutatea sub 50 kg
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⁾ Keppra soluție orală trebuie utilizat în cazul dozelor sub 250 mg, pentru doze care nu sunt multipli de 250 mg atunci când nu se poate atinge doza recomandată administrând mai multe comprimate 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. De aceea, se recomandă o scădere cu 50% a dozei zilnice de întreținere atunci când clearance-ul creatininei este <60 ml/min și 1,73m².

Copii și adolescenți

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

Keppra soluție orală este forma farmaceutică adecvată pentru sugari și copii cu vârsta sub 6 ani. În plus, concentrațiile disponibile sub formă de comprimate 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 Keppra soluție orală.

Monoterapie

Siguranța și eficacitatea Keppra 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
De la 50 kg ⁽²⁾	500 mg de două ori pe zi	1500 mg de două ori pe zi

⁽¹⁾ Este de preferat ca la copii cu greutate de 25 kg sau mai puțin tratamentul să fie inițiat cu Keppra 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.

Sugarii trebuie să înceapă tratamentul cu Keppra 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 (furnizând până la 1000 mg levetiracetam), cu o gradație la fiecare 0,25 ml (corespunzător la 25 mg). Această formă de prezentare trebuie prescrisă la copiii cu vârsta de 4 ani și peste, adolescenți și adulți.
- Un flacon a 150 ml cu o seringă gradată, pentru administrare orală, a 3 ml (furnizând 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 (furnizând până la 100 mg de 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. După administrarea orală este posibil să se simtă gustul amar al levetiracetamului.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiența renală

Administrarea levetiracetam la pacienții cu insuficiență renală poate necesita ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă evaluarea funcției renale înainte de alegerea dozei (vezi pct. 4.2).

Afecțiune renală acută

Utilizarea levetiracetamului a fost foarte rar asociată cu o afecțiune renală acută, cu un timp până la debut variind de la câteva zile la câteva luni.

Hemoleucogramă

În general, la începutul tratamentului, au fost descrise cazuri rare de scădere a numărului de celule sanguine (neutropenie, agranulocitoză, leucopenie, trombocitopenie și pancitopenie) în asociere cu administrarea levetiracetamului. Se recomandă efectuarea hemoleucogramei complete la pacienții care prezintă slăbiciune importantă, febră cu valori mari, infecții recurente sau tulburări de coagulare (vezi pct. 4.8).

Suicid

La pacienții tratați cu medicamente antiepileptice (inclusiv levetiracetam) s-au raportat cazuri de suicid, tentativă de suicid, ideație 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 ideație 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 ideație suicidară și comportament suicidar.

Comportamente anormale și agresive

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

Agravarea crizelor convulsive epileptice

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

De exemplu, s-a raportat lipsa eficacității sau agravarea crizelor convulsive epileptice la pacienți cu epilepsie asociată cu mutații ale subunității alfa 8 a canalului de sodiu voltaj-dependent (SCN8A).

Prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă

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

Copii și adolescenți

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

Excipienți

Keppra 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; 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 plasmatice 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. Totuși, datele existente sugerează că, în cazul copiilor, medicamentele antiepileptice inductoare enzimatică cresc clearance-ul levetiracetamului cu 20%. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor.

Probenecid

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

Metotrexat

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

Contraceptive orale și alte interacțiuni farmacocinetice

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

Laxative

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

Alimente și alcool etilic

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

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

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 Keppra. 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. Aceasta scădere este mai pronunțată în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină (până la 60% din concentrația plasmatică inițială înainte de sarcină). La gravidele tratate cu levetiracetam trebuie să se asigure o urmărire clinică adecvată.

Alăptarea

Levetiracetamul se elimină în laptele uman. De aceea, nu se recomandă alăptarea în cursul tratamentului. Cu toate acestea, dacă tratamentul cu levetiracetam este necesar în timpul alăptării, raportul risc/beneficiu al acestui tratament trebuie cântărit luând în considerare importanța alăptării.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3). Nu sunt disponibile date clinice; nu se cunoaște riscul potențial la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Levetiracetam are o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Din cauza unei posibile sensibilități individuale diferite, unii pacienți pot prezenta, în special la începutul tratamentului sau după creșterea dozei, somnolență sau alte simptome la nivelul sistemului nervos-central. De aceea, pacienții care conduc vehicule sau folosesc utilaje trebuie avertizați asupra riscului de apariție a acestor simptome. Pacienții sunt sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până când nu se stabilește că abilitatea lor pentru aceste activități nu este afectată.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

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

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

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

<u>Clasificarea MedDRA ASO</u>	<u>Categoria de frecvență</u>				<u>Foarte rare</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>Clasificarea MedDRA ASO</u>	<u>Categoria de frecvență</u>				<u>Foarte rare</u>
	<u>Foarte frecvente</u>	<u>Frecvente</u>	<u>Mai puțin frecvente</u>	<u>Rare</u>	
<u>Tulburări psihice</u>		depresie, ostilitate/agresivitate, anxietate, insomnie, nervozitate/iritabilitate	tentativă de suicid, ideea de suicid, tulburări psihotice, comportament anormal, halucinații, furie, stare confuzională, atac de panică, labilitate emoțională/modificări ale dispoziției, agitație	suicid reușit, tulburări de personalitate, tulburări ale gândirii, delir	Tulburare obsesiv-compulsivă**
<u>Tulburări ale sistemului nervos</u>	somnolență, cefalee	convulsii, tulburări de echilibru, amețeli, letargie, tremor	amnezie, afectarea memoriei, tulburări de coordonare/ataxie, paretezii, tulburări de atenție	coreoatetoză, diskinezie, hiperkinezie, tulburări de mers, encefalopatie, epilepsie agravată, sindrom neuroleptic malign*	
<u>Tulburări oculare</u>			diplopie, vedere încețoșată		
<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>Tulburări renale și ale căilor urinare</u>				afecțiune renală acută	

<u>Clasificarea MedDRA ASO</u>	<u>Categoria de frecvență</u>				<u>Foarte rare</u>
	<u>Foarte frecvente</u>	<u>Frecvente</u>	<u>Mai puțin frecvente</u>	<u>Rare</u>	
<u>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</u>		erupții cutanate tranzitorii	alopecie, eczemă, prurit	necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf	
<u>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</u>			slăbiciune musculară, mialgie	rabdomioliză și valoare serică crescută a creatinfosfokinazei*	
<u>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</u>		astenie/fatigabilitate			
<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.

** Au fost observate cazuri foarte rare de apariție a tulburărilor obsesiv-compulsive (TOC) la pacienți cu antecedente subiacente de TOC sau tulburări psihiatrice în timpul supravegherii după punerea pe piață.

Descrierea anumitor reacții adverse

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

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

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

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

Copii și adolescenți

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

În plus, 101 sugari cu vârste mai mici de 12 luni au fost expuși într-un studiu de siguranță post-autorizare. Nu s-au identificat motive noi de îngrijorare privind siguranța pentru sugarii cu vârste mai mici de 12 luni cu epilepsie.

Profilul reacțiilor adverse 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 Keppra 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

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Simptome

În cazul supradozajului cu Keppra 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-1-pirolidină acetamidă), neînrudit din punct de vedere chimic cu alte antiepileptice existente.

Mecanism de acțiune

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

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

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

La om, s-a observat o acțiune atât în crizele convulsive 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 au rămas fără crize convulsive timp de 12 luni (56,6% dintre pacienții care au primit levetiracetam și 58,5% dintre pacienții care au primit carbamazepină CR).

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

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

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

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

Terapie adăugată în crizele convulsive tonico-clonice 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 pe termen lung, 47,4% dintre pacienți nu au mai avut crize convulsive tonico-clonice cel puțin 6 luni și 31,5% nu au mai avut crize convulsive tonico-clonice cel puțin un an.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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. De aceea nu este necesară monitorizarea concentrației plasmatice de levetiracetam.

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

Adulți și adolescenți

Absorbție

Levetiracetamul este rapid absorbit după administrare orală. Biodisponibilitatea după 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 μg/ml, respectiv 43 μg/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 plasmatice (<10%). Volumul de distribuție al levetiracetamului este de aproximativ 0,5 – 0,7 l/kg, o valoare apropiată de volumul total al apei în organism.

Metabolizare

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

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

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

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

În culturile de hepatocite umane, levetiracetamul are efect slab sau nu are efect asupra CYP1A2, SUL1E1 sau UGT1A1. Levetiracetamul determină o ușoară inducție a CYP2B6 și CYP3A4. Datele *in vitro* și datele despre interacțiunile *in vivo* referitoare la anticoncepționale orale, digoxină și

warfarină indică faptul că nu este de așteptat o inducție enzimatică semnificativă *in vivo*. De aceea, interacțiunea Keppra cu alte substanțe sau invers este puțin probabilă.

Eliminare

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

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

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

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

Vârstnici

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

Insuficiență renală

Atât clearance-ul aparent total al levetiracetamului cât și cel al metabolitului său principal sunt corelate cu clearance-ul creatininei. Ca urmare, la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (vezi pct. 4.2) se recomandă ajustarea dozei zilnice de întreținere a Keppra 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 farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea și potențialul carcinogenic.

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 plasmatice ale enzimelor hepatice.

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

Au fost efectuate două studii cu privire la dezvoltare embrio-fetală (DEF) la șobolani, utilizând doze de 400, 1200 și 3600 mg/kg și zi. Numai într-unul dintre cele 2 studii DEF, la administrarea dozei de 3600 mg/kg și zi a existat o scădere ușoară a greutății fetușilor, 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 greutății fetușilor asociate cu o incidență crescută a fetușilor cu anomalii cardiovasculare/scheletice. Valoarea la care nu se observă reacții adverse a fost < 200 mg/kg și zi pentru femele și 200 mg/kg și zi pentru fetus (echivalentă cu doza zilnică maximă recomandată la om exprimată în mg/m² de suprafață corporală).

Un studiu cu privire la dezvoltarea peri- și postnatală a fost efectuat la șobolani utilizând levetiracetam în doze de 70, 350 și 1800 mg/kg și zi. Valoarea la care nu se observă reacții adverse a fost ≥ 1800 mg/kg și zi pentru femelele F0 și pentru supraviețuirea, creșterea și dezvoltarea puilor F1 până la înțârcare (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
Acid citric monohidrat
Parahidroxibenzoat de metil (E218)
Parahidroxibenzoat de propil (E216)
Glicirizinat de amoniu
Glicerol (E422)
Maltitol lichid (E965)
Acesulfam de potasiu (E950)
Aromă de struguri
Apă purificată.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.
După prima deschidere a flaconului: 7 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în flaconul original pentru a fi protejată 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 polipropilenă, polietilenă), 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 polipropilenă, polietilenă), 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 polipropilenă, polietilenă), 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

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles

Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/146/027

EU/1/00/146/031

EU/1/00/146/032

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 29 septembrie 2000

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 August 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Keppra 100 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține levetiracetam 100 mg.

Fiecare flacon a 5 ml conține levetiracetam 500 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare flacon conține 19 mg sodiu.

Pentru lista completă a excipienților, vezi 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Lichid incolor, limpede.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Keppra 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.

Keppra este indicată ca terapie adăugată

- în tratamentul crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți cu epilepsie adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 4 ani.
- în tratamentul crizelor convulsive mioclonice la pacienți cu Epilepsie Mioclonică Juvenilă adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani.
- în tratamentul crizelor convulsive tonico-clonice primare generalizate la pacienți cu Epilepsie Generalizată Idiopatică adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani.

Keppra concentrat pentru soluție perfuzabilă este o alternativă pentru pacienții la care administrarea orală nu este temporar posibilă.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul cu Keppra poate fi început fie prin administrare orală, fie prin administrare intravenoasă. Conversia către sau de la administrarea orală către administrarea intravenoasă poate fi făcută direct, fără ajustarea dozei. Doza zilnică totală și frecvența de administrare trebuie păstrate.

Crize convulsive parțiale

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

Toate indicațiile

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

Doza terapeutică inițială este de 500 mg de două ori pe zi. Cu această doză se poate începe tratamentul în prima zi.

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

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

Adolescenți (12-17 ani) cu greutate sub 50 kg și copii începând cu vârsta de 4 ani

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

Durata tratamentului

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

Înteruperea tratamentului

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

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (peste 65 ani)

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

Insuficiență renală

Doza zilnică trebuie individualizată în raport cu funcția renală.

Pentru pacienții adulți se ia în considerare următorul tabel și se ajustează doza după cum este indicat. Pentru utilizarea acestui tabel de doze, este necesară determinarea clearance-ului creatininei (CL_{cr}) exprimat în ml/min. Acesta poate fi estimat la adulți și adolescenți cu greutatea de 50 kg sau peste, pornind de la concentrația creatininei plasmatice (mg/dl), după următoarea formulă:

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

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

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

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

Grup	Clearance-ul creatininei (ml/min și 1.73 m ²)	Doze și frecvență
Funcție renală normală	≥ 80	500 până la 1500 mg de două ori pe zi
Insuficiență renală ușoară	50-79	500 până la 1000 mg de două ori pe zi
Insuficiență renală moderată	30-49	250 până la 750 mg de două ori pe zi
Insuficiență renală severă	< 30	250 până la 500 mg de două ori pe zi
Pacienți cu boală renală în stadiu terminal care efectuează ședințe de dializă ⁽¹⁾	-	500 până la 1000 mg o dată pe zi ⁽²⁾

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

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

La copii cu insuficiență renală, dozele de levetiracetam trebuie ajustate pe baza funcției renale deoarece eliminarea acestuia este dependentă de funcția renală. Această recomandare se bazează pe rezultatele unui studiu efectuat la adulți cu insuficiență renală.

Pentru adolescenți tineri și copii, CL_{cr} în ml/min și 1,73 m² poate fi evaluat din determinarea creatininemiei (mg/dl), utilizând următoarea formulă (formulă Schwartz):

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

ks = 0,55 pentru copii cu vârsta sub 13 ani și adolescenți de sex feminin; ks = 0,7 pentru adolescenții de sex masculin.

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

Grup	Clearance-ul creatininei (ml/min și 1,73m ²)	Doza și frecvența administrării
		Copii cu vârsta peste 4 ani și adolescenți cu greutatea sub 50 kg
Funcție renală normală	≥ 80	10 până la 30 mg/kg (0,10 până la 0,30 ml/kg) de două ori pe zi
Insuficiență renală ușoară	50-79	10 până la 20 mg/kg (0,10 până la 0,20 ml/kg) de două ori pe zi
Insuficiență renală moderată	30-49	5 până la 15 mg/kg (0,05 până la 0,15 ml/kg) de două ori pe zi
Insuficiență renală severă	< 30	5 până la 10 mg/kg (0,05 până la 0,10 ml/kg) de două ori pe zi
Pacienți cu boală renală în stadiu terminal care efectuează ședințe de dializă	--	10 până la 20 mg/kg (0,10 până la 0,20 ml/kg) o dată pe zi ⁽¹⁾⁽²⁾

⁽¹⁾ În prima zi a tratamentului cu levetiracetam se recomandă o doză de încărcare de 15 mg/kg (0,15 ml/kg).

⁽²⁾ După dializă, se recomandă o doză suplimentară de 5 până la 10 mg/kg (0,05 până la 0,10 ml/kg).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, clearance-ul creatininei poate subestima insuficiența renală. De aceea, se recomandă o scădere cu 50% a dozei zilnice de întreținere atunci când clearance-ul creatininei este <60 ml/min și 1,73 m².

Copii și adolescenți

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

Monoterapie

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

Nu există date disponibile.

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

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

Terapie adăugată la copii (4-11 ani) și adolescenți (12-17 ani) cu greutate sub 50 kg

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

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

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

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

Doze recomandate la copii și adolescenți:

Greutate	Doză inițială: 10 mg/kg de două ori pe zi	Doză maximă: 30 mg/kg de două ori pe zi
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 ml) de două ori pe zi	450 mg (4,5 ml) de două ori pe zi
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) de două ori pe zi	600 mg (6 ml) de două ori pe zi
25 kg	250 mg de două ori pe zi	750 mg de două ori pe zi
De la 50 kg ⁽²⁾	500 mg de două ori pe zi	1500 mg de două ori pe zi

⁽¹⁾ Este de preferat ca la copiii cu greutate de 25 kg sau mai puțin tratamentul să fie inițiat cu Kepra 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.

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

Siguranța și eficacitatea Kepra concentrat pentru soluție perfuzabilă nu a fost stabilită la sugari și copii cu vârstă mai mică de 4 ani.

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

Mod de administrare

Kepra concentrat pentru soluție perfuzabilă este indicat numai pentru administrare intravenoasă, iar doza recomandată trebuie diluată în cel puțin 100 ml solvent compatibil și administrată ca perfuzie intravenoasă cu durată de 15 minute (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiența renală

Administrarea levetiracetam la pacienții cu insuficiență renală poate necesita ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă evaluarea funcției renale înainte de alegerea dozei (vezi pct. 4.2).

Afecțiune renală acută

Utilizarea levetiracetamului a fost foarte rar asociată cu o afecțiune renală acută, cu un timp până la debut variind de la câteva zile la câteva luni.

Hemoleucogramă

În general, la începutul tratamentului, au fost descrise cazuri rare de scădere a numărului de celule sanguine (neutropenie, agranulocitoză, leucopenie, trombocitopenie și pancitopenie) în asociere cu administrarea levetiracetamului. Se recomandă efectuarea hemoleucogramei complete la pacienții care prezintă slăbiciune importantă, febră cu valori mari, infecții recurente sau tulburări de coagulare (vezi pct. 4.8).

Suicid

La pacienții tratați cu medicamente antiepileptice (inclusiv levetiracetam) s-au raportat cazuri de suicid, tentativă de suicid, ideeație suicidară și comportament suicidar. În urma unei metaanalize a studiilor clinice randomizate controlate cu placebo în care s-au utilizat medicamente antiepileptice, s-a evidențiat un risc ușor crescut de apariție a gândurilor suicidare și comportamentului suicidar. Mecanismul care a determinat apariția acestui risc nu este cunoscut.

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

Comportamente anormale și agresive

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

Agravarea crizelor convulsive epileptice

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

De exemplu, s-a raportat lipsa eficacității sau agravarea crizelor convulsive epileptice la pacienți cu epilepsie asociată cu mutații ale subunității alfa 8 a canalului de sodiu voltaj-dependent (SCN8A).

Prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă

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

Copii

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

Excipienți

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente antiepileptice

Datele din studiile clinice desfășurate înainte de punerea pe piață, efectuate la adulți, indică faptul că levetiracetam nu influențează concentrațiile plasmatice ale altor medicamente antiepileptice (fenitoină, carbamazepină, acid valproic, fenobarbital, lamotrigină, gabapentină și primidonă) și că aceste medicamente antiepileptice nu influențează farmacocinetica 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. Totuși, datele existente sugerează că, în cazul copiilor, medicamentele antiepileptice inductoare enzimatică cresc clearance-ul levetiracetamului cu 20%. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor.

Probenecid

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

Metotrexat

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

Contraceptive orale și alte interacțiuni farmacocinetice

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

Alcool etilic

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să primească recomandări medicale de specialitate. Tratatamentul 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 Keppra. 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. Aceasta scădere este mai pronunțată în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină (până la 60% din concentrația plasmatică inițială înainte de sarcină). La gravidele tratate cu levetiracetam trebuie să se asigure o urmărire clinică adecvată.

Alăptarea

Levetiracetamul se elimină în laptele uman. De aceea, nu se recomandă alăptarea în cursul tratamentului. Cu toate acestea, dacă tratamentul cu levetiracetam este necesar în timpul alăptării, raportul risc/beneficiu al acestui tratament trebuie cântărit luând în considerare importanța alăptării.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3). Nu sunt disponibile date clinice; nu se cunoaște riscul potențial la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Levetiracetam are o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Din cauza unei posibile sensibilități individuale diferite, unii pacienți pot prezenta, în special la începutul tratamentului sau după creșterea dozei, somnolență sau alte simptome la nivelul sistemului nervos-central. De aceea, pacienții care conduc vehicule sau folosesc utilaje trebuie avertizați asupra riscului de apariție a acestor simptome. Pacienții sunt sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până când nu se stabilește că abilitatea lor pentru aceste activități nu este afectată.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

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

experiența legată de administrarea intravenoasă a Keppra este limitată, iar forma farmaceutică pentru administrare intravenoasă este bioechivalentă cu cea orală, informațiile despre siguranța administrării intravenoase a Keppra se vor baza pe cele cunoscute pentru administrarea orală a Keppra.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

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

<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>Foarte rare</u>
<u>Infecții și infestări</u>	rinofaringită			infecții	
<u>Tulburări hematologice și limfatice</u>			trombocitopenie e 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	hiponatremia	

<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>Foarte rare</u>
<u>Tulburări psihice</u>		depresie, ostilitate/agresivitate, anxietate, insomnie, nervozitate/irritabilitate	tentativă de suicid, ideea de suicid, tulburări psihotice, comportament anormal, halucinații, furie, stare confuzională, atac de panică, labilitate emoțională/modificări ale dispoziției, agitație	suicid reușit, tulburări de personalitate, tulburări ale gândirii, delir	Tulburare obsesiv-compulsivă**
<u>Tulburări ale sistemului nervos</u>	somnolență, cefalee	convulsii, tulburări de echilibru, amețeli, letargie, tremor	amnezie, afectarea memoriei, tulburări de coordonare/ataxie, parestezii, tulburări de atenție	coreoatetoză, diskinezie, hiperkinezie, tulburări de mers, encefalopatie, epilepsie agravată, sindrom neuroleptic malign*	
<u>Tulburări oculare</u>			diplopie, vedere încețoșată		
<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>Tulburări renale și ale căilor urinare</u>				afecțiune renală acută	

<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>Foarte rare</u>
<u>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</u>		erupții cutanate tranzitorii	alopecie, eczemă, prurit	necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf	
<u>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</u>			slăbiciune musculară, mialgie	rabdomioliză și valoare serică crescută a creatinfosfokinazei*	
<u>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</u>		astenie/fatigabilitate			
<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.

** Au fost observate cazuri foarte rare de apariție a tulburărilor obsesiv-compulsive (TOC) la pacienți cu antecedente subiacente de TOC sau tulburări psihiatrice în timpul supravegherii după punerea pe piață.

Descrierea anumitor reacții adverse

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

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

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

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

Copii și adolescenți

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

În plus, 101 sugari cu vârste mai mici de 12 luni au fost expuși într-un studiu de siguranță post-autorizare. Nu s-au identificat motive noi de îngrijorare privind siguranța pentru sugarii cu vârste mai mici de 12 luni cu epilepsie.

Profilul reacțiilor adverse 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 copiii și adolescenții decât la adulți. La copiii și adolescenții 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 copiii și adolescenți, a analizat efectele cognitive și neuropsihologice ale tratamentului cu levetiracetam la copiii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 4 și 16 ani, cu crize convulsive parțiale. S-a demonstrat că Keppra 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

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Simptome

În cazul supradozajului cu Keppra s-au observat somnolență, agitație, agresivitate, reducerea gradului de conștiență, deprimare respiratorie și comă.

Abordare terapeutică în caz de supradozaj

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Substanța activă, levetiracetamul, este un derivat de pirolidonă (enantiomerul S al α -etil-2-oxo-1-pirolidină acetamidă), neînruit 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 primar generalizate, fără a avea un efect proconvulsivant. Metabolitul primar este inactiv.

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

Eficacitate și siguranță clinică

Terapie adăugată în crizele convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți cu epilepsie adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 4 ani.

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

Copii și adolescenți

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

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

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

Monoterapia crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți 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 au rămas fără crize convulsive timp de 12 luni (56,6% dintre pacienții care au primit levetiracetam și 58,5% dintre pacienții care au primit carbamazepină CR).

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

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

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

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

Terapie adăugată în crizele convulsive tonico-clonice primar generalizate la pacienți cu epilepsie generalizată idiopatică adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani

Eficacitatea levetiracetamului a fost stabilită într-un studiu dublu-orb, controlat placebo, pe o durată de 24 săptămâni, cu pacienți adulți, adolescenți și un număr limitat de copii cu epilepsie generalizată idiopatică având crize convulsive tonico-clonice 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 pe termen lung, 47,4% dintre pacienți nu au mai avut crize convulsive tonico-clonice cel puțin 6 luni și 31,5% nu au mai avut crize convulsive tonico-clonice cel puțin un an.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Profilul farmacocinetic a fost caracterizat pentru administrarea orală. O singură doză de 1500 mg levetiracetam diluat în 100 ml solvent compatibil și administrată în perfuzie intravenoasă cu durata de 15 minute este bioechivalentă cu 1500 mg levetiracetam administrat oral, sub forma a trei comprimate a 500 mg.

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

Levetiracetamul este un compus foarte solubil și permeabil. Profilul farmacocinetic este liniar, cu variabilitate intra- și interindividuală mică. Nu există o modificare a clearance-ului după administrări repetate. Profilul farmacocinetic independent față de timp a fost de asemenea confirmat la administrarea în perfuzie intravenoasă a 1500 mg de două ori pe zi, timp de 4 zile.

Nu există dovezi privind o variabilitate relevantă legată de rasă, sex sau ritm circadian. Profilul farmacocinetic la voluntarii sănătoși este comparabil cu cel al pacienților cu epilepsie.

Adulți și adolescenți

Distributie

Concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) observate la 17 pacienți în urma unei singure administrări a 1500 mg în perfuzie intravenoasă cu durata de 15 minute au fost de 51 ± 19 μg/ml (media aritmetică ± deviația standard).

Nu există date privind distribuția tisulară la om.

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

Metabolizare

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

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

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

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

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

Eliminare

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

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

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

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

Vârstnici

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

Insuficiență renală

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

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

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

Insuficiență hepatică

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

Copii și adolescenți

Copii (4 – 12 ani)

La copii nu a fost investigată farmacocinetica în urma administrării intravenoase. Totuși, pe baza caracteristicilor farmacocinetice ale levetiracetamului, ale farmacocineticii la adulți după administrarea intravenoasă și ale farmacocineticii la copil după administrarea orală, se apreciază că expunerea la levetiracetam (aria de sub curbă, AUC) este similară la pacienții pediatriei cu vârstă între 4 și 12 ani după administrarea intravenoasă și după administrarea orală.

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

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

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea și potențialul carcinogenic.

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

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

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

Acetat de sodiu
Acid acetic glacial
Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie să fie amestecat cu alte medicamente cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

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

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare. Pentru condiții de păstrare ale medicamentului diluat, a se vedea pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon cu capacitatea de 5 ml din sticlă (tip I), închis cu dop din cauciuc clorobutitic de culoare gri, neacoperit, și sigilat cu un capac din aluminiu/polipropilenă.
Fiecare cutie conține câte 10 flacoane.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pentru modalitatea de preparare și administrare a concentratului Kepra pentru soluție perfuzabilă în doză zilnică totală de 500 mg, 1000 mg, 2000 mg sau 3000 mg, divizată în două prize a se vedea tabelul 1.

Tabel 1. Prepararea și administrarea concentratului pentru soluție perfuzabilă Kepra

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

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

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

Solvenți:

- Soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)
- Soluție injectabilă de Ringer lactat
- Soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%)

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/146/033

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 29 septembrie 2000
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 August 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

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

Comprimate filmate

UCB Pharma SA Chemin du Foriest B-1420 Braine-l'Alleud Belgia	sau	Aesica Pharmaceuticals S.r.l. Via Praglia, 15 I-10044 Pianezza Italia
--	-----	--

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

UCB Pharma SA Chemin du Foriest B-1420 Braine-l'Alleud Belgia	sau	Aesica Pharmaceuticals S.r.l. Via Praglia, 15 I-10044 Pianezza Italia
--	-----	--

Soluția orală

NextPharma SAS 17, Route de Meulan F-78520 Limay Franța	sau	UCB Pharma SA Chemin du Foriest B-1420 Braine-l'Alleud Belgia
--	-----	--

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în Modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;

- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE CU 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x 1)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kepra 250 mg comprimate filmate
Levetiracetam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține levetiracetam 250 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

20 comprimate filmate
30 comprimate filmate
50 comprimate filmate
60 comprimate filmate
100 comprimate filmate
100 x 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/146/001 *20 comprimate filmate*
EU/1/00/146/002 *30 comprimate filmate*
EU/1/00/146/003 *50 comprimate filmate*
EU/1/00/146/004 *60 comprimate filmate*
EU/1/00/146/005 *100 comprimate filmate*
EU/1/00/146/034 *100 x 1 comprimate filmate*

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

kepra 250 mg
Justificare pentru neinclusiunea textului în Braille acceptată *100 x 1 comprimate filmate*

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE CU 200 (2 x 100), conținând un chenar albastru****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kepra 250 mg comprimate filmate
Levetiracetam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține levetiracetam 250 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Ambalaj multiplu: 200 (2 ambalaje a 100) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/146/029 200 *comprimate filmate (2 ambalaje de 100)*

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

keppra 250 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Ambalaj intermediar pentru 100 comprimate filmate pentru cutia cu 200 (2 x 100) comprimate filmate fără chenar albastru

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kepra 250 mg comprimate filmate
Levetiracetam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține levetiracetam 250 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

100 comprimate filmate.
Componenta unui ambalaj multiplu, nu poate fi comercializată separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

keppra 250 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER din Al/ PVC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kepra 250 mg comprimate filmate
Levetiracetam

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB logo

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR SAU, ÎN CAZUL ÎN CARE NU EXISTĂ AMBALAJ SECUNDAR, PE AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE CU 10, 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x 1), 120

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kepra 500 mg, comprimate filmate
Levetiracetam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține levetiracetam 500 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

10 comprimate filmate
20 comprimate filmate
30 comprimate filmate
50 comprimate filmate
60 comprimate filmate
100 comprimate filmate
100 x 1 comprimate filmate
120 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/146/006 10 comprimate filmate
EU/1/00/146/007 20 comprimate filmate
EU/1/00/146/008 30 comprimate filmate
EU/1/00/146/009 50 comprimate filmate
EU/1/00/146/010 60 comprimate filmate
EU/1/00/146/011 100 comprimate filmate
EU/1/00/146/012 120 comprimate filmate
EU/1/00/146/035 100 x 1 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

keppra 500 mg
Justificare pentru neincluderea textului în Braille acceptată 100 x 1 comprimate filmate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR SAU, ÎN CAZUL ÎN CARE NU EXISTĂ AMBALAJ SECUNDAR, PE AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE CU 200 (2 x 100) cu chenar albastru

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kepra 500 mg, comprimate filmate
Levetiracetam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține levetiracetam 500 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj multiplu: 200 (2 ambalaje de 100) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/146/013 200 *comprimate filmate (2 ambalaje de 100)*

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

keppra 500 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Ambalaj intermediar pentru 100 comprimate filmate pentru cutia cu 200 (2 x 100) comprimate filmate fără chenar albastru

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kepra 500 mg, comprimate filmate
Levetiracetam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține levetiracetam 500 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

100 comprimate filmate.
Componenta unui ambalaj multiplu, nu poate fi comercializată separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

keppra 500 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER Al / PVC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kepra 500 mg, comprimate filmate
Levetiracetam

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB logo

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR SAU, ÎN CAZUL ÎN CARE NU EXISTĂ AMBALAJ SECUNDAR, PE AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE CU 20, 30, 50, 60, 80, 100, 100 (100 x 1)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kepra 750 mg, comprimate filmate
Levetiracetam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține levetiracetam 750 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține galben amurg (E 110). A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

20 comprimate filmate
30 comprimate filmate
50 comprimate filmate
60 comprimate filmate
80 comprimate filmate
100 comprimate filmate
100 x 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/146/014 20 *comprimate filmate*
EU/1/00/146/015 30 *comprimate filmate*
EU/1/00/146/016 50 *comprimate filmate*
EU/1/00/146/017 60 *comprimate filmate*
EU/1/00/146/018 80 *comprimate filmate*
EU/1/00/146/019 100 *comprimate filmate*
EU/1/00/146/036 100 x 1 *comprimate filmate*

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

kepra 750 mg
Justificare pentru neincluderea textului în Braille acceptată 100 x 1 *comprimate filmate*

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR SAU, ÎN CAZUL ÎN CARE NU EXISTĂ AMBALAJ SECUNDAR, PE AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE CU 200 (2 x 100) cu chenar albastru

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kepra 750 mg, comprimate filmate
Levetiracetam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține levetiracetam 750 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține galben amurg (E 110). A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj multiplu: 200 (2 ambalaje de 100) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/146/028 200 *comprimate filmate (2 ambalaje de 100)*

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

keppra 750 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Ambalaj intermediar pentru 100 comprimate filmate pentru cutia cu 200 (2 x 100) comprimate filmate fără chenar albastru

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kepra 750 mg, comprimate filmate
Levetiracetam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține levetiracetam 750 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține colorant galben amurg (E 110). A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

100 comprimate filmate
Componenta unui ambalaj multiplu, nu poate fi comercializată separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma SA
Allee de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

kepra 750 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER Al / PVC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kepra 750 mg, comprimate filmate
Levetiracetam

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB logo

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR SAU, ÎN CAZUL ÎN CARE NU EXISTĂ AMBALAJ SECUNDAR, PE AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE CU 10, 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x 1)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kepra 1000 mg, comprimate filmate
Levetiracetam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține levetiracetam 1000 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

10 comprimate filmate
20 comprimate filmate
30 comprimate filmate
50 comprimate filmate
60 comprimate filmate
100 comprimate filmate
100 x 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/146/020 *10 comprimate filmate*
EU/1/00/146/021 *20 comprimate filmate*
EU/1/00/146/022 *30 comprimate filmate*
EU/1/00/146/023 *50 comprimate filmate*
EU/1/00/146/024 *60 comprimate filmate*
EU/1/00/146/025 *100 comprimate filmate*
EU/1/00/146/037 *100 x 1 comprimate filmate*

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

keppra 1000 mg
Justificare pentru neincluderea textului în Braille acceptată *100 x 1 comprimate filmate*

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR SAU, ÎN CAZUL ÎN CARE NU EXISTĂ AMBALAJ SECUNDAR, PE AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE CU 200 (2 x 100) cu chenar albastru

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kepra 1000 mg, comprimate filmate
Levetiracetam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține levetiracetam 1000 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj multiplu: 200 (2 ambalaje de 100) comprimate filmate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/146/026 200 *comprimate filmate (2 ambalaje de 100)*

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

kepra 1000 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Ambalaj intermediar pentru 100 comprimate filmate pentru cutia cu 200 (2 x 100) comprimate filmate fără chenar albastru

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kepra 1000 mg, comprimate filmate
Levetiracetam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține levetiracetam 1000 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

100 comprimate filmate
Componenta unui ambalaj multiplu, nu poate fi comercializată separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

keppra 1000 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER Al / PVC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kepra 1000 mg, comprimate filmate
Levetiracetam

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB logo

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

FLACON a 300 ml

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kepra 100 mg/ml soluție orală
Levetiracetam
Pentru adulți și copii cu vârsta de 4 ani și peste.

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare ml conține levetiracetam 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține E 216, E 218 și maltitol lichid.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

300 ml soluție orală

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
Utilizați numai seringă de 10 ml inclusă în ambalaj.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
După prima deschidere a flaconului, medicamentul poate fi utilizat maximum 7 luni.
Data deschiderii (*Numai pentru cutia de carton*)

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/146/027

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

keppra 100 mg/ml *numai pentru ambalajul secundar*

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

FLACON a 150 ml

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kepra 100 mg/ml soluție orală
Levetiracetam
Pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 4 ani.

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare ml conține levetiracetam 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține E 216, E 218 și maltitol lichid.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

150 ml soluție orală

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
Utilizați numai seringă de 3 ml inclusă în ambalaj.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
După prima deschidere a flaconului, medicamentul poate fi utilizat maximum 7 luni.
Data deschiderii (*Numai pentru cutia de carton*)

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/146/031

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

kepra 100 mg/ml *numai pentru ambalajul secundar*

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

FLACON a 150 ml

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kepra 100 mg/ml soluție orală
Levetiracetam
Pentru copii cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 6 luni.

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare ml conține levetiracetam 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR-

Conține E 216, E 218 și maltitol lichid.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

150 ml soluție orală

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
Utilizați numai seringă de 1 ml inclusă în ambalaj.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
După prima deschidere a flaconului, medicamentul poate fi utilizat maximum 7 luni.
Data deschiderii (*Numai pentru cutia de carton*)

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/146/032

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

kepra 100 mg/ml *numai pentru ambalajul secundar*

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE CU 10 FLACOANE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kepra 100 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
Levetiracetam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon conține levetiracetam 500 mg/5 ml.
Fiecare ml conține levetiracetam 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Alte componente sunt: acetat de sodiu, acid acetic glacial, clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

500 mg/5 ml

10 flacoane **conținând concentrat pentru soluție perfuzabilă.**

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza imediat după diluare.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma SA
Allee de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/146/033 (*dop neacoperit*)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare pentru ne-includerea Braille acceptată.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON a 5 ml

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Kepra 100 mg/ml concentrat steril
Levetiracetam
i.v.

2. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP
A se utiliza imediat după diluare.

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

500 mg/5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: informații pentru pacient

Keppra 250 mg comprimate filmate
Keppra 500 mg comprimate filmate
Keppra 750 mg comprimate filmate
Keppra 1000 mg comprimate filmate

Levetiracetam

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să începeți să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

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

1. Ce este Keppra și pentru ce se utilizează

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

Keppra este utilizat:

- ca tratament unic într-o anumită formă de epilepsie, la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 16 ani. Epilepsia este o afecțiune în care pacienții au crize convulsive (convulsii) repetate. Levetiracetam este utilizat pentru forma de epilepsie în care convulsiile afectează inițial o singură parte a creierului, dar se pot extinde apoi către zone mai mari, în ambele jumătăți ale creierului (crize convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară). Levetiracetam v-a fost prescris de medicul dumneavoastră pentru a reduce numărul crizelor convulsive.
- ca tratament adăugat, în asociere cu alt medicament antiepileptic pentru:
 - crizele convulsive parțiale, cu sau fără generalizare, la adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 1 lună.
 - crizele convulsive mioclonice (contractii scurte, ca un șoc, ale unui mușchi sau ale unui grup de mușchi) la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani cu epilepsie mioclonică juvenilă.
 - crizele convulsive tonico-clonice primare generalizate (crize convulsive majore, incluzând pierdere a cunoștinței) la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani cu epilepsie generalizată idiopatică (tipul de epilepsie despre care se crede că are o cauză genetică).

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Keppra

Nu luați Keppra

- dacă sunteți alergic la levetiracetam, derivați de pirolidonă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Keppra adresați-vă medicului dumneavoastră

- dacă aveți probleme cu rinichii, urmați sfatul medicului dumneavoastră. Acesta poate decide dacă doza administrată trebuie modificată.
- dacă observați o încetinire a creșterii sau o dezvoltare pubertară anormală la copilul dumneavoastră, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.
- La un număr mic de pacienți tratați cu medicamente antiepileptice precum Keppra s-a constatat apariția unor gânduri de autovătămare sau de sinucidere. Dacă aveți orice simptom de depresie și/sau ideate suicidară, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.
- Dacă o rudă a dumneavoastră sau dumneavoastră aveți istoric medical de bătăi neregulate ale inimii (vizibile pe electrocardiogramă) sau dacă aveți o boală și/sau luați un tratament care vă predispozează la bătăi neregulate ale inimii sau la dezechilibre electrolitice.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă vreuna dintre următoarele reacții adverse devine gravă sau durează mai mult de câteva zile:

- Gânduri anormale, senzație de iritare sau reacție mai agresivă decât de obicei sau dacă dumneavoastră sau familia și prietenii observați schimbări importante ale dispoziției sau comportamentului.
- Agravarea epilepsiei:
Crizele dumneavoastră convulsive epileptice se pot agrava în cazuri rare sau pot apărea mai des, în principal în prima lună după începerea tratamentului sau creșterea dozei.
La o formă foarte rară de epilepsie cu debut timpuriu (epilepsie asociată cu mutații ale SCN8A) care provoacă mai multe tipuri de crize convulsive epileptice și pierderea abilităților, puteți observa prezența în continuare a crizelor convulsive epileptice sau agravarea acestora pe durata tratamentului dumneavoastră.

Dacă manifestați vreunul dintre aceste simptome noi în timp ce luați Keppra, adresați-vă medicului cât mai curând posibil.

Copii și adolescenți

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

Keppra împreună cu alte medicamente

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

Nu luați macrogol (un medicament utilizat ca laxativ) cu o oră înainte și o oră după luarea levetiracetamului, deoarece aceasta poate avea ca rezultat pierderea efectului.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Levetiracetamul se poate utiliza în timpul sarcinii doar dacă, după o evaluare atentă, medicul dumneavoastră consideră necesar acest lucru.

Nu trebuie să opriți tratamentul fără a discuta acest aspect cu medicul dumneavoastră.

Riscul unor defecte (malformații) la naștere pentru făt nu poate fi complet exclus.

Nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Keppra vă poate afecta capacitatea de a conduce a vehicule și de a folosi orice unelte sau utilaje, deoarece vă poate provoca stare de somnolență. Aceasta se întâmplă îndeosebi la începutul tratamentului sau după creșterea dozei. Nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje până când nu se stabilizează că abilitatea dumneavoastră pentru aceste activități nu este afectată.

Keppra 750 mg comprimate conține Galben Amurg FCF (Sunset Yellow FCF, E110).
Colorantul Galben Amurg FCF (Sunset Yellow FCF, E110) poate provoca reacții alergice.

3. Cum să luați Keppra

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Luați întotdeauna numărul de comprimate care v-a fost recomandat de către medicul dumneavoastră.

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

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

- **Adulți (≥ 18 ani) și adolescenți (12-17 ani), cu greutate de 50 kg sau peste:**
Doza recomandată este cuprinsă între 1000 mg și 3000 mg zilnic.
Când veți începe să luați Keppra, medicul dumneavoastră vă va prescrie o doză mai mică în primele 2 săptămâni, apoi vă va prescrie cea mai mică doză zilnică.
Exemplu: dacă doza dumneavoastră zilnică este prevăzută să aibă valoarea de 1000 mg, doza dumneavoastră redusă de inițiere a tratamentului este de 1 comprimat de 250 mg dimineața și 1 comprimat de 250 mg seara, iar doza va fi crescută treptat, pentru a atinge valoarea de 1000 mg pe zi după 2 săptămâni.
- **Adolescenți (12-17 ani) cu greutatea de 50 kg sau mai puțin:**
Medicul dumneavoastră vă va prescrie cea mai potrivită formă farmaceutică de Keppra, în funcție de greutate și doză.
- **Dozele la sugari și copii mici (cu vârsta între 1 și 23 luni) și copii (cu vârsta între 2 și 11 ani) cu greutatea sub 50 kg:**

Medicul dumneavoastră vă va prescrie cea mai potrivită formă farmaceutică de Keppra, în funcție de vârstă, de greutate și doză.

Keppra soluție orală 100 mg/ml este o formă farmaceutică mai potrivită pentru sugari și copii cu vârsta sub 6 ani și pentru copii și adolescenți (de la 6 la 17 ani) cu greutate mai mică de 50 kg și atunci când comprimatele nu permit administrarea dozei exacte.

Mod de administrare

Comprimatele filmate Keppra se înghit cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu un pahar cu apă). Puteți lua Keppra cu sau fără alimente. După administrarea orală este posibil să se simtă gustul amar al levetiracetamului.

Durata tratamentului

- Keppra implică un tratament de lungă durată. Utilizați Keppra atâta timp cât v-a recomandat medicul dumneavoastră.
- Nu întrerupeți tratamentul fără a discuta în prealabil cu medicul dumneavoastră, pentru că întreruperea tratamentului poate fi urmată de creșterea numărului de crize convulsive.

Dacă luați mai mult decât trebuie din Keppra

Reacțiile adverse care pot să apară în caz de supradozaj cu Keppra sunt somnolență, agitație, agresivitate, scădere a vigilenței, inhibare a respirației și comă.

Adresați-vă medicului dumneavoastră în cazul în care ați luat mai multe comprimate decât trebuie. Medicul dumneavoastră va stabili cel mai bun tratament posibil în caz de supradozaj.

Dacă uitați să luați Keppra

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă nu ați luat una sau mai multe doze.
Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza/dozele uitate.

Dacă încetați să luați Keppra

Înteruperea tratamentului cu Keppra trebuie făcută treptat, pentru a evita creșterea numărului de crize convulsive.

Medicul dumneavoastră trebuie să decidă întreruperea tratamentului cu Keppra și vă va instrui în legătură cu modul în care se face aceasta, prin scăderea gradată a dozei administrate.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate avea reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

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

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

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt rinofaringită, somnolență, durere de cap, oboseală și amețeli. La începutul tratamentului sau la creșterea dozei, unele reacții adverse, cum sunt somnolența, oboseala și amețelile pot fi mai frecvente. Acestea vor diminua în timp.

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- rinofaringită;
- somnolență, dureri de cap.

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- anorexie (lipsa poftei de mâncare);
- depresie, ostilitate sau agresivitate, anxietate, insomnie, nervozitate sau iritabilitate;

- convulsii, tulburări de echilibru, amețeli (senzație de dezechilibru), letargie (lipsă de energie și entuziasm), tremor (tremurături involuntare);
- vertij (senzație de învârtire);
- tuse;
- dureri abdominale, diaree, dispepsie (indigestie), vărsături, greață;
- erupții trecătoare pe piele;
- astenie/fatigabilitate (oboseală).

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- număr scăzut de plachete sanguine, număr scăzut de globule albe în sânge;
- scădere în greutate, creștere în greutate;
- tentativă de sinucidere și gânduri de sinucidere, tulburări mintale, comportament anormal, halucinații, furie, confuzie, atac de panică, instabilitate emoțională/modificări ale dispoziției, agitație;
- amnezie (pierdere a memoriei), afectare a memoriei (uitare), coordonare anormală/ataxie (afectare a mișcărilor coordonate), parestezii (furnicături), tulburări de atenție (incapacitate de concentrare);
- diplopie (vedere dublă), vedere încețoșată;
- valori mari/anormale ale unor teste ale funcției ficatului;
- cădere a părului, eczeme, mâncărime;
- slăbiciune musculară, mialgie (dureri musculare);
- leziuni.

Rare: pot afecta până la 1 din 1000 persoane

- infecții;
- număr scăzut al tuturor tipurilor de celule din sânge;
- reacții alergice severe (DRESS, reacție anafilactică [reacție alergică severă și importantă], edem Quincke [umflare a feței, buzelor, limbii și gâtului]
- reacții severe de hipersensibilitate (DRESS);
- scădere a concentrației de sodiu din sânge;
- sinucidere, tulburări de personalitate (probleme de comportament), tulburări de gândire (gândire înceată, incapacitate de concentrare);
- delir;
- encefalopatie (vezi subpunctul „Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră” pentru o descriere detaliată a simptomelor);
- crizele convulsive se pot agrava sau pot apărea mai des;
- spasme musculare necontrolate care afectează capul, trunchiul și membrele, dificultăți de controlare a mișcărilor, hiperkinezie (hiperactivitate);
- modificare a ritmului bătăilor inimii (electrocardiogramă);
- pancreatită;
- insuficiență hepatică, hepatită;
- scădere bruscă a funcției renale;
- erupții pe piele care se pot manifesta sub formă de vezicule care se prezintă ca niște mici ținte (puncte centrale închise la culoare, înconjurate de o zonă mai palidă, cu un inel închis la culoare în jurul marginii) (*eritem polimorf*), o erupție întinsă cu vezicule și piele care se descuamează, în special în jurul gurii, nasului, ochilor și zonei genitale (*sindromul Stevens-Johnson*) și o formă mai severă care cauzează descuamarea pielii pe mai mult de 30% din suprafața corpului (*necroliză epidermică toxică*);
- rabdomioliză (distruge a țesutului muscular) și creștere asociată a valorilor creatinfosfokinazei în sânge. Frecvența de manifestare este semnificativ mai mare la pacienții japonezi, în comparație cu pacienții non-japonezi;
- șchiopătare sau dificultăți de mers;
- combinație de febră, rigiditate musculară, tensiune arterială și ritm al bătăilor inimii instabile, confuzie, nivel scăzut de conștiență (pot fi semne ale unei tulburări numite *sindrom neuroleptic*

malign). Prevalența este semnificativ mai mare la pacienții de origine japoneză în comparație cu pacienții care nu sunt de origine japoneză.

Foarte rare: pot afecta până la 1 din 10000 persoane

- gânduri sau senzații nedorite repetate sau nevoia de a face ceva de mai multe ori (tulburare obsesiv-compulsivă);

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Keppra

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după „EXP:”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Keppra

Substanța activă este levetiracetam.

Un comprimat filmat de Keppra 250 mg conține levetiracetam 250 mg.

Un comprimat filmat de Keppra 500 mg conține levetiracetam 500 mg.

Un comprimat filmat de Keppra 750 mg conține levetiracetam 750 mg.

Un comprimat filmat de Keppra 1000 mg conține levetiracetam 1000 mg.

Celelalte componente ale Keppra sunt:

Nucleu: croscarmeloză sodică, macrogol 6000, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu.

Film: alcool polivinilic parțial hidrolizat, dioxid de titan (E 171), macrogol 3350, talc, coloranți*.

* Coloranții sunt:

Comprimatul de 250 mg: lac indigo carmin aluminiu (E132)

Comprimatul de 500 mg: oxid galben de fer (E172)

Comprimatul de 750 mg: lac galben amurg FCF aluminiu (E110), oxid roșu de fer (E172)

Cum arată Keppra și ce conține cutia

Comprimatele filmate Keppra 250 mg sunt de formă alungită, cu lungimea de 13 mm, de culoare albastră, având marcat pe o latură codul „ucb” și ”250”.

Linia mediană este numai pentru a facilita ruperea în vederea înghițirii mai ușoare și nu pentru divizarea în doze egale.

Comprimatele filmate Keppra 500 mg sunt de formă alungită, cu lungimea de 16 mm, de culoare galbenă, având marcat pe o latură codul „ucb” și ”500”.

Linia mediană este numai pentru a facilita ruperea în vederea înghițirii mai ușoare și nu pentru divizarea în doze egale.

Comprimatele filmate Keppra 750 mg sunt de formă alungită, cu lungimea de 18 mm, de culoare portocalie, având marcat pe o latură codul „ucb” și “ 750”.

Linia mediană este numai pentru a facilita ruperea în vederea înghițirii mai ușoare și nu pentru divizarea în doze egale.

Comprimatele filmate Keppra 1000 mg sunt de formă alungită, cu lungimea de 19 mm, de culoare albă, având marcat pe o latură codul „ucb” și „1000”.

Linia mediană este numai pentru a facilita ruperea în vederea înghițirii mai ușoare și nu pentru divizarea în doze egale.

Comprimatele Keppra sunt ambalate în blistere furnizate în cutii de carton conținând:

- 250 mg: 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100 comprimate filmate și ambalaje multiple conținând 200 (2 ambalaje de 100) comprimate filmate
- 500 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100, 120 comprimate filmate și ambalaje multiple conținând 200 (2 ambalaje de 100) comprimate filmate
- 750 mg: 20, 30, 50, 60, 80, 100 x 1, 100 comprimate filmate și ambalaje multiple conținând 200 (2 ambalaje de 100) comprimate filmate
- 1000 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100 comprimate filmate și ambalaje multiple conținând 200 (2 ambalaje de 100) comprimate filmate

Cutia cu 100 x 1 comprimate filmate este disponibilă sub formă de blistere unidoză, perforate, de Al/PVC. Toate celelalte cutii conțin blistere standard de Al/PVC.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgia.

Fabricant: UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgia

Sau Aesica Pharmaceuticals S.r.l., Via Praglia 15, I-10044 Pianezza, Italia.

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV

Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland

Tel. +358 9 2514 4321 (Suomija)

България

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

Deutschland

UCB Pharma GmbH

Nederland

UCB Pharma B.V.

Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: +358 9 2514 4321 (Soome)

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma, S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

Vistor hf.
Tel: + 354 535 7000

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: +358 9 2514 4321 (Somija)

Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge

UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 291 80 00

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 / 21 302 5300

România

UCB Pharma România S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: +358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

United Kingdom(Northern Ireland)

UCB (Pharma) Ireland Ltd
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Alte surse de informații

Informații detaliate despre acest medicament puteți găsi la adresa web a Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>

Prospect: informații pentru pacient

Keppra 100 mg/ml soluție orală

Levetiracetam

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să începeți să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

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

1. Ce este Keppra și pentru ce se utilizează

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

Keppra utilizat:

- ca tratament unic în într-o anumită formă de epilepsie, la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 16 ani. Epilepsia este o afecțiune în care pacienții au crize convulsive (convulsii) repetate. Levetiracetam este utilizat pentru forma de epilepsie în care convulsiile afectează inițial o singură parte a creierului, dar se pot extinde apoi către zone mai mari, în ambele jumătăți ale creierului (crize convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară). Levetiracetam v-a fost prescris de medicul dumneavoastră pentru a reduce numărul crizelor.
- ca terapie adăugată, în asociere cu alt medicament antiepileptic pentru:
 - crizele convulsive parțiale, cu sau fără generalizare, la adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 1 lună.
 - crizele convulsive mioclonice (contractii scurte, ca un șoc, ale unui mușchi sau ale unui grup de mușchi) la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani cu epilepsie mioclonică juvenilă.
 - crizele convulsive tonico-clonice primare generalizate (crize convulsive majore, incluzând pierderea cunoștinței) la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani cu epilepsie generalizată idiopatică (tipul de epilepsie despre care se crede că are o cauză genetică).

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Keppra

Nu luați Keppra

- dacă sunteți alergic la levetiracetam, derivați de pirolidonă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Keppra adresați-vă medicului dumneavoastră

- dacă aveți probleme cu rinichii, urmați sfatul medicului dumneavoastră. Acesta poate decide dacă doza administrată trebuie modificată.
- dacă observați o încetinire a creșterii sau o dezvoltare pubertară anormală la copilul dumneavoastră, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.
- La un număr mic de pacienți tratați cu medicamente antiepileptice precum Keppra s-a constatat apariția unor gânduri de auto-vătămare sau de sinucidere. Dacă aveți orice simptom de depresie și/sau ideea de suicidare, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.
- Dacă o rudă a dumneavoastră sau dumneavoastră aveți istoric medical de bătăi neregulate ale inimii (vizibil pe electrocardiogramă) sau dacă aveți o boală și/sau luați un tratament care vă predispune la bătăi neregulate ale inimii sau la dezechilibre electrolitice.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă vreuna dintre următoarele reacții adverse devine gravă sau durează mai mult de câteva zile:

- Gânduri anormale, senzație de iritare sau reacție mai agresivă decât de obicei sau dacă dumneavoastră sau familia și prietenii observați schimbări importante ale dispoziției sau comportamentului.
- Agravarea epilepsiei:
Crizele dumneavoastră convulsive epileptice se pot agrava în cazuri rare sau pot apărea mai des, în principal în prima lună după începerea tratamentului sau creșterea dozei.
La o formă foarte rară de epilepsie cu debut timpuriu (epilepsie asociată cu mutații ale SCN8A) care provoacă mai multe tipuri de crize convulsive epileptice și pierderea abilităților, puteți observa prezența în continuare a crizelor convulsive epileptice sau agravarea acestora pe durata tratamentului dumneavoastră.

Dacă manifestați vreunul dintre aceste simptome noi în timp ce luați Keppra, adresați-vă medicului cât mai curând posibil.

Copii și adolescenți

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

Keppra împreună cu alte medicamente

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

Nu luați macrogol (un medicament utilizat ca laxativ) cu o oră înainte și o oră după luarea levetiracetamului, deoarece aceasta poate avea ca rezultat pierderea efectului.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Levetiracetamul se poate utiliza în timpul sarcinii doar dacă, după o evaluare atentă, medicul dumneavoastră consideră necesar acest lucru.

Nu trebuie să opriți tratamentul fără a discuta acest aspect cu medicul dumneavoastră.

Riscul unor defecte (malformații) la naștere pentru făt nu poate fi complet exclus.

Nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Keppra vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi orice unelte sau utilaje, deoarece vă poate provoca stare de somnolență. Aceasta se întâmplă îndeosebi la începutul tratamentului sau după creșterea dozei. Nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje până când nu se stabilește că abilitatea dumneavoastră pentru aceste activități nu este afectată.

Keppra conține parahidroxibenzoat de metil, parahidroxibenzoat de propil și maltitol

Keppra soluție orală conține parahidroxibenzoat de metil (E218) și parahidroxibenzoat de propil (E216), care pot provoca reacții alergice (posibil de tip întârziat). Keppra soluție orală conține de

asemenea maltitol. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a utiliza acest medicament.

3. Cum să luați Keppra

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

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

Luați soluția orală așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră.

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

Adulți (≥ 18 ani) și adolescenți (începând cu vârsta de 16 ani):

Măsurați doza corectă folosind seringă cu capacitatea de 10 ml din cutia pentru pacienții cu vârsta de 4 ani și peste.

Doza recomandată: Keppra trebuie luat de două ori pe zi, divizat în două doze egale, fiecare doză măsurată având un volum cuprins între 5 ml (500 mg) și 15 ml (1500 mg).

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

Dozele recomandate la adulți și adolescenți (12-17 ani)

Măsurați doza corectă folosind seringă cu capacitatea de 10 ml din cutia pentru pacienții cu vârsta de 4 ani și peste.

Doza recomandată: Keppra trebuie luat de două ori pe zi, divizat în două doze egale, fiecare doză măsurată având un volum cuprins între 5 ml (500 mg) și 15 ml (1 500 mg).

Dozele recomandate la copiii cu vârsta de 6 luni și peste:

Medicul dumneavoastră vă va prescrie cea mai potrivită formă farmaceutică de Keppra, în funcție de vârstă, de greutate și de doză.

Pentru copiii cu vârsta între 6 luni și 4 ani, măsurați doza corectă folosind seringă cu capacitatea de 3 ml din cutie.

Pentru copiii cu vârsta peste 4 ani, măsurați doza corectă folosind seringă cu capacitatea de 10 ml din cutie.

Doză recomandată: Keppra trebuie luat de două ori pe zi, divizat în două doze egale, fiecare doză măsurată având un volum cuprins între 0,1 ml (10 mg) și 0,3 ml (30 mg) per kg din greutatea copilului. (vezi tabelul de mai jos pentru exemple de doze).

Dozele recomandate la copiii cu vârsta de 6 luni și peste:

Greutate	Doză inițială: 0,1ml/kg de două ori pe zi	Doză maximă: 0,3 ml/kg de două ori pe zi
6 kg	0,6 ml de două ori pe zi	1,8 ml de două ori pe zi
8 kg	0.8 ml de două ori pe zi	2.4 ml ml de două ori pe zi
10 kg	1ml de două ori pe zi	3 ml de două ori pe zi
15 kg	1,5 ml de două ori pe zi	4,5 ml de două ori pe zi
20 kg	2 ml de două ori pe zi	6 ml de două ori pe zi
25 kg	2,5 ml de două ori pe zi	7,5 ml de două ori pe zi
De la50 kg	5 ml de două ori pe zi	15 ml de două ori pe zi

Dozele recomandate la sugari (cu vârsta cuprinsă între 1 lună și până la 6 luni):

Pentru sugari cu vârsta cuprinsă între 1 lună și până la 6 luni, măsurați doza corectă folosind seringă cu capacitatea de 1 ml din cutie.

Doză recomandată: Keppra trebuie luat de două ori pe zi, divizat în două doze egale, fiecare doză măsurată având un volum cuprins între 0,07 ml (7 mg) și 0,21 ml (21 mg) per kg din greutatea sugarului. (vezi tabelul de mai jos pentru exemple de doze).

Dozele recomandate la sugari (cu vârsta cuprinsă între 1 lună și până la 6 luni):

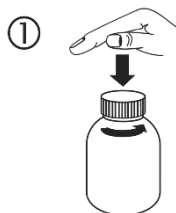
Greutate	Doză inițială: 0,07 mg/kg de două ori pe zi	Doză maximă: 0,21 mg/kg de două ori pe zi
4 kg	0,3 ml de două ori pe zi	0,85 ml de două ori pe zi
5 kg	0,35 ml de două ori pe zi	1,05 ml de două ori pe zi
6 kg	0,45 ml de două ori pe zi	1,25 ml de două ori pe zi
7 kg	0,5 ml de două ori pe zi	1,5 ml de două ori pe zi

Mod de administrare

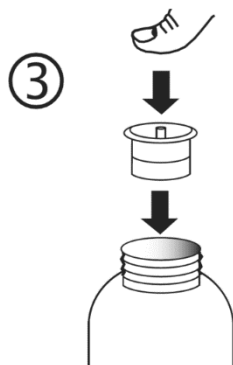
După măsurarea dozei corecte, cu seringă corespunzătoare, Keppra soluția orală poate fi diluată într-un pahar cu apă sau într-un biberon. Puteți lua Keppra cu sau fără alimente. După administrarea orală este posibil să se simtă gustul amar al levetiracetamului.

Instrucțiuni pentru utilizare:

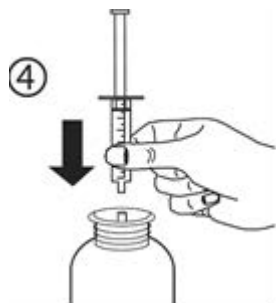
- Deschideți sticla: apăsați capacul și învârtiți-l în sens invers acelor de ceasornic (figura 1),



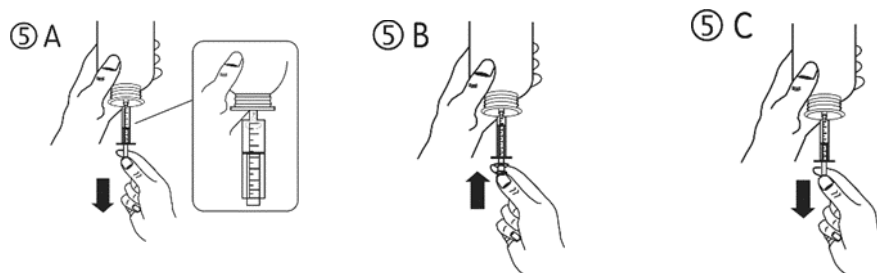
- Separă adaptorul de seringă (figura 2). Introduceți adaptorul seringii în gâtul flaconului (figura 3) Asigurați-vă că este bine fixat.



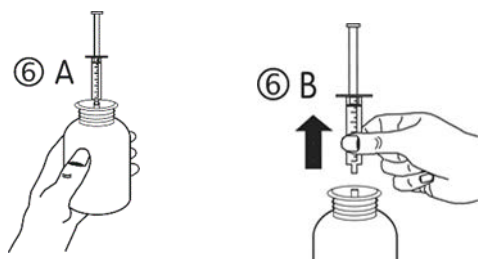
- Luați seringă și introduceți-o în deschiderea adaptorului (figura 4). Răsturnați flaconul (figura 5)



- Umpleți seringă cu o cantitate mică de soluție prin retragerea pistonului în jos (figura 5A), apoi împingeți pistonul în sus, pentru a elimina orice bulă de aer posibilă (figura 5B). Trageți pistonul în jos până la gradația corespunzătoare cantității în mililitri (ml) prescrisă de medicul dumneavoastră (figura 5C).



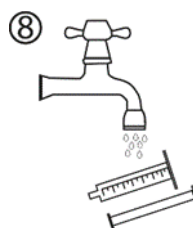
- Întoarceți la loc flaconul (figura 6A). Retrageți seringă din adaptor (figura 6B).



- Goliți conținutul seringii într-un pahar cu apă sau în sticla copilului prin împingerea pistonului până la capăt (figura 7).



- Beți tot conținutul paharului/biberonului.
- Închideți flaconul cu capacul filetat din plastic.
- Spălați seringă numai cu apă (figura 8)



Durata tratamentului

- Keppra implică un tratament de lungă durată. Utilizați Keppra atâta timp cât va recomandat medicul dumneavoastră.
- Nu întrerupeți tratamentul fără a discuta în prealabil cu medicul dumneavoastră, pentru că întreruperea tratamentului poate fi urmată de creșterea numărului de crize convulsive.

Dacă luați mai mult decât trebuie din Keppra

Reacțiile adverse care pot să apară în caz de supradozaj cu Keppra sunt somnolență, agitație, agresivitate, scăderea vigilenței, inhibarea respirației și comă.

Adresați-vă medicului dumneavoastră în cazul în care ați luat o cantitate mai mare de Keppra decât trebuie. Medicul dumneavoastră va stabili cel mai bun tratament posibil în caz de supradozaj.

Dacă uitați să luați Keppra

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă nu ați luat una sau mai multe doze. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza/dozele uitate.

Dacă încetați să luați Keppra

Întreruperea tratamentului cu Keppra trebuie făcută treptat, pentru a evita creșterea numărului de crize convulsive. Medicul dumneavoastră trebuie să decidă întreruperea tratamentului cu Keppra și vă va instrui în legătură cu modul în care se face aceasta, prin scăderea gradată a dozei administrate.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate avea reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

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

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

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt rinofaringită, somnolență, durere de cap, oboseală și amețeli. La începutul tratamentului sau la creșterea dozei, unele reacții adverse, cum sunt somnolența, oboseala și amețelile pot fi mai frecvente. Acestea vor diminua în timp.

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- rinofaringită;
- somnolență, dureri de cap.

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- anorexie (lipsa poftei de mâncare);
- depresie, ostilitate sau agresivitate, anxietate, insomnie, nervozitate sau iritabilitate;
- convulsii, tulburări de echilibru, amețeli (senzație de dezechilibru), letargie (lipsă de energie și entuziasm), tremor (tremurături involuntare);
- vertij (senzație de învârtire);
- tuse;
- dureri abdominale, diaree, dispepsie (indigestie), vărsături, greață;
- erupții trecătoare pe piele;
- astenie/fatigabilitate (oboseală).

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- număr scăzut de plachete sanguine, număr scăzut de globule albe în sânge;
- scădere în greutate, creștere în greutate;

- ntativă de sinucidere și gânduri de sinucidere, tulburări mintale, comportament anormal, halucinații, furie, confuzie, atac de panică, instabilitate emoțională/modificări ale dispoziției, agitație;
- amnezie (pierderea memoriei), afectare a memoriei (uitare), coordonare anormală/ataxie (afectarea mișcărilor coordonate), parestezii (furnicături), tulburări de atenție (incapacitate de concentrare);
- diplopie (vedere dublă), vedere încețoșată;
- valori mari/anormale ale unor teste ale funcției ficatului;
- căderea părului, eczeme, mâncărime;
- slăbiciune musculară, mialgie (dureri musculare);
- leziuni.

Rare: pot afecta până la 1 din 1000 persoane

- infecții;
- număr scăzut al tuturor tipurilor de celule din sânge;
- reacții alergice severe (DRESS, reacție anafilactică [reacție alergică severă și importantă], edem Quincke [umflarea feței, buzelor, limbii și gâtului];
- scădere a concentrației de sodiu din sânge;
- sinucidere, tulburări de personalitate (probleme de comportament), tulburări de gândire (gândire înceată, incapacitate de concentrare);
- delir;
- encefalopatie (vezi subpunctul „Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră” pentru o descriere detaliată a simptomelor);
- crizele convulsive se pot agrava sau pot apărea mai des;
- spasme musculare necontrolate care afectează capul, trunchiul și membrele, dificultăți de controlare a mișcărilor, hiperkinezie (hiperactivitate);
- modificare a ritmului bătăilor inimii (electrocardiogramă);
- pancreatită;
- insuficiență hepatică, hepatită;
- scădere bruscă a funcției renale;
- erupții pe piele care se pot manifesta sub formă de vezicule care se prezintă ca niște mici ținte (puncte centrale închise la culoare, înconjurate de o zonă mai palidă, cu un inel închis la culoare în jurul marginii) (*eritem polimorf*), o erupție întinsă cu vezicule și piele care se descuamează, în special în jurul gurii, nasului, ochilor și zonei genitale (*sindromul Stevens-Johnson*) și o formă mai severă care cauzează descuamarea pielii pe mai mult de 30% din suprafața corpului (*necroliză epidermică toxică*);
- rabdomioliză (distrugere a țesutului muscular) și creștere asociată a valorilor creatinfosfokinazei în sânge. Frecvența de manifestare este semnificativ mai mare la pacienții japonezi, în comparație cu pacienții non-japonezi;
- șchiopătare sau dificultăți de mers;
- combinație de febră, rigiditate musculară, tensiune arterială și ritm al bătăilor inimii instabile, confuzie, nivel scăzut de conștiență (pot fi semne ale unei tulburări numite *sindrom neuroleptic malign*). Prevalența este semnificativ mai mare la pacienții de origine japoneză în comparație cu pacienții care nu sunt de origine japoneză.

Foarte rare: pot afecta până la 1 din 10000 persoane

- gânduri sau senzații nedorite repetate sau nevoia de a face ceva de mai multe ori (tulburare obsesiv-compulsivă);

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Keppra

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon după EXP: .

Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se utiliza după 7 luni de la prima deschidere a flaconului.

Se va păstra în flaconul original, pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Keppra

Substanța activă este levetiracetam. Fiecare ml conține levetiracetam 100 mg.

Celelalte componente ale Keppra sunt: citrat de sodiu, acid citric monohidrat, parahidroxibenzoat de metil (E218), parahidroxibenzoat de propil (E216), glicirizinat de amoniu, glicerol (E422), maltitol lichid (E965), acesulfam de potasiu (E950), aromă de struguri, apă purificată.

Cum arată Keppra și ce conține cutia

Keppra 100 mg/ml soluție orală se prezintă ca un lichid limpede.

Flaconul din sticlă a 300 ml soluție orală Keppra (pentru copii cu vârsta de 4 ani și peste, adolescenți și adulți) este ambalat într-o cutie care conține o seringă pentru administrare orală, a 10 ml (cu gradații la fiecare 0,25 ml) și un adaptor pentru seringă.

Flaconul din sticlă a 150 ml soluție orală Keppra (pentru sugari și copii mici cu vârsta de 6 luni și peste până la 4 ani) este ambalat într-o cutie care conține o seringă pentru administrare orală, a 3 ml, (cu gradații la fiecare 0,1 ml) și un adaptor pentru seringă.

Flaconul din sticlă a 150 ml soluție orală Keppra (pentru sugari cu vârsta de 1 lună până la 6 luni) este ambalat într-o cutie care conține o seringă pentru administrare orală, a 1 ml, (cu gradații la fiecare 0,05 ml) și un adaptor pentru seringă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

UCB Pharma SA, Allee de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgia.

Fabricantul: NextPharma SAS, 17 Route de Meulan, F-78520 Limay, France

sau UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV

Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland

Tel. +358 9 2514 4321 (Suomija)

България

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 42 - (0) 271 031 911

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland

UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: +358 9 2514 4321 (Soome)

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma, S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

Vistor hf.
Tel: + 354 535 7000

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: +358 9 2514 4321 (Somija)

Malta

Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge

UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 291 80 00

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 / 21 302 5300

România

UCB Pharma România S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 - (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: +358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

United Kingdom(Northern Ireland)

UCB (Pharma) Ireland Ltd
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Alte surse de informații

Informații detaliate despre acest medicament puteți găsi la adresa web a Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>

Prospect: informații pentru pacient

Keppra 100 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă Levetiracetam

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să începeți să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

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

1. Ce este Keppra și pentru ce se utilizează

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

Keppra este utilizat:

- ca tratament unic într-o anumită formă de epilepsie, la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 16 ani. Epilepsia este o afecțiune în care pacienții au crize convulsive (convulsii) repetate. Levetiracetam este utilizat pentru forma de epilepsie în care convulsiile afectează inițial o singură parte a creierului, dar se pot extinde apoi către zone mai mari, în ambele jumătăți ale creierului (crize convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară). Levetiracetam v-a fost prescris de medicul dumneavoastră pentru a reduce numărul crizelor convulsive.
- ca terapie adăugată, în asociere cu alt medicament antiepileptic pentru:
 - crizele convulsive parțiale, cu sau fără generalizare, la adulți, adolescenți, și copii începând cu vârsta de 4 ani.
 - crizele convulsive mioclonice (contractii scurte, ca un șoc, ale unui mușchi sau ale unui grup de mușchi) la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani cu epilepsie mioclonică juvenilă.
 - crizele convulsive tonico-clonice primare generalizate (crize convulsive majore, incluzând pierderea cunoștinței) la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani cu epilepsie generalizată idiopatică (tipul de epilepsie despre care se crede că are o cauză genetică).

Keppra concentrat pentru soluție perfuzabilă este o alternativă pentru pacienții la care administrarea orală nu este temporar posibilă.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Keppra

Nu luați Keppra

- Dacă sunteți alergic la levetiracetam, derivați de pirolidonă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Keppra adresați-vă medicului dumneavoastră

- dacă aveți probleme cu rinichii, urmați sfatul medicului dumneavoastră. Acesta poate decide dacă doza administrată trebuie modificată.
- dacă observați o încetinire a creșterii sau o dezvoltare pubertară anormală la copilul dumneavoastră, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.
- La un număr mic de pacienți tratați cu medicamente antiepileptice precum Keppra s-a constatat apariția unor gânduri de auto-vătămare sau de sinucidere. Dacă aveți orice simptom de depresie și/sau ideeație suicidară, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.
- Dacă o rudă a dumneavoastră sau dumneavoastră aveți istoric medical de bătăi neregulate ale inimii (vizibil pe electrocardiogramă) sau dacă aveți o boală și/sau luați un tratament care vă predispoaze la bătăi neregulate ale inimii sau la dezechilibre electrolitice.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă vreuna dintre următoarele reacții adverse devine gravă sau durează mai mult de câteva zile:

- Gânduri anormale, senzație de iritare sau reacție mai agresivă decât de obicei sau dacă dumneavoastră sau familia și prietenii observați schimbări importante ale dispoziției sau comportamentului.
- Agravarea epilepsiei:
Crizele dumneavoastră convulsive epileptice se pot agrava în cazuri rare sau pot apărea mai des, în principal în prima lună după începerea tratamentului sau creșterea dozei.
La o formă foarte rară de epilepsie cu debut timpuriu (epilepsie asociată cu mutații ale SCN8A) care provoacă mai multe tipuri de crize convulsive epileptice și pierderea abilităților, puteți observa prezența în continuare a crizelor convulsive epileptice sau agravarea acestora pe durata tratamentului dumneavoastră.

Dacă manifestați vreunul dintre aceste simptome noi în timp ce luați Keppra, adresați-vă medicului cât mai curând posibil.

Copii și adolescenți

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

Keppra împreună cu alte medicamente

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

Nu luați macrogol (un medicament utilizat ca laxativ) cu o oră înainte și o oră după luarea levetiracetamului, deoarece aceasta poate avea ca rezultat pierderea efectului.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Levetiracetamul se poate utiliza în timpul sarcinii doar dacă, după o evaluare atentă, medicul dumneavoastră consideră necesar acest lucru.

Nu trebuie să opriți tratamentul fără a discuta acest aspect cu medicul dumneavoastră.

Riscul unor defecte (malformații) la naștere pentru făt nu poate fi complet exclus. Nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Keppra vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi orice unelte sau utilaje, deoarece vă poate provoca stare de somnolență. Aceasta se întâmplă îndeosebi la începutul tratamentului sau după creșterea dozei. Nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje până când nu se stabilizește că abilitatea dumneavoastră pentru aceste activități nu este afectată.

Keppra conține sodiu

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

3. Cum se administrează Keppra

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

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

Administrarea intravenoasă este o alternativă pentru administrarea orală.

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

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

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

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

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

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

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

Metoda și calea de administrare

Keppra este pentru administrare intravenoasă.

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

Mai multe detalii privind indicațiile de utilizare Keppra, destinate medicilor și asistentelor medicale, sunt expuse la pct. 6.

Durata tratamentului

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

Dacă încetați să luați Keppra

Similar altor medicamente antiepileptice, întreruperea tratamentului cu Keppra trebuie făcută treptat, pentru a evita creșterea numărului de crize convulsive. Medicul trebuie să decidă întreruperea tratamentului cu Keppra și vă va instrui în legătură cu modul în care se face aceasta, prin scăderea gradată a dozei administrate.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate avea reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

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

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

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt rinofaringită, somnolență, durere de cap, oboseală și amețeli. La începutul tratamentului sau la creșterea dozei, unele reacții adverse, cum sunt somnolența, oboseala și amețelile pot fi mai frecvente. Acestea vor diminua în timp.

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- rinofaringită;
- somnolență, dureri de cap.

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- anorexie (lipsa poftei de mâncare);
- depresie, ostilitate sau agresivitate, anxietate, insomnie, nervozitate sau iritabilitate;
- convulsii, tulburări de echilibru, amețeli (senzație de dezechilibru), letargie (lipsă de energie și entuziasm), tremor (tremurături involuntare);
- vertij (senzație de învârtire);
- tuse;
- dureri abdominale, diaree, dispepsie (indigestie), vărsături, greață;
- erupții trecătoare pe piele;
- astenie/fatigabilitate (oboseală).

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- număr scăzut de plachete sanguine, număr scăzut de globule albe în sânge;
- scădere în greutate, creștere în greutate;
- tentativă de sinucidere și gânduri de sinucidere, tulburări mintale, comportament anormal, halucinații, furie, confuzie, atac de panică, instabilitate emoțională/modificări ale dispoziției, agitație;
- amnezie (pierderea memoriei), afectare a memoriei (uitare), coordonare anormală/ataxie (afectarea mișcărilor coordonate), parestezii (furnicături), tulburări de atenție (incapacitate de concentrare);
- diplopie (vedere dublă), vedere încețoșată;
- valori mari/anormale ale unor teste ale funcției ficatului;
- căderea părului, eczeme, mâncărime;

- slăbiciune musculară, mialgie (dureri musculare);
- leziuni.

Rare: pot afecta până la 1 din 1000 persoane

- infecții;
- număr scăzut al tuturor tipurilor de celule din sânge;
- reacții alergice severe (DRESS, reacție anafilactică [reacție alergică severă și importantă], edem Quincke [umflarea feței, buzelor, limbii și gâtului])
- scădere a concentrației de sodiu din sânge;
- sinucidere, tulburări de personalitate (probleme de comportament), tulburări de gândire (gândire înceată, incapacitate de concentrare);
- delir;
- encefalopatie (vezi subpunctul „Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră” pentru o descriere detaliată a simptomelor);
- crizele convulsive se pot agrava sau pot apărea mai des;
- spasme musculare necontrolate care afectează capul, trunchiul și membrele, dificultăți de controlare a mișcărilor, hiperkinezie (hiperactivitate);
- modificare a ritmului bătăilor inimii (electrocardiogramă);
- pancreatită;
- insuficiență hepatică, hepatită;
- scădere bruscă a funcției renale;
- erupții pe piele care se pot manifesta sub forma de vezicule și care se prezintă ca niște mici ținte (puncte centrale închise la culoare, înconjurate de o zonă mai palidă, cu un inel închis la culoare în jurul marginii) (*eritem polimorf*), o erupție întinsă cu vezicule și piele care se descuamează, în special în jurul gurii, nasului, ochilor și zonei genitale (*sindromul Stevens-Johnson*) și o formă mai severă care cauzează descuamarea pielii pe mai mult de 30% din suprafața corpului (*necroliză epidermică toxică*);
- rabdmioliză (distrugere a țesutului muscular) și creștere asociată a valorilor creatinfosfokinazei în sânge. Frecvența de manifestare este semnificativ mai mare la pacienții japonezi, în comparație cu pacienții non-japonezi;
- șchiopătare sau dificultăți de mers;
- combinație de febră, rigiditate musculară, tensiune arterială și ritm al bătăilor inimii instabile, confuzie, nivel scăzut de conștiință (pot fi semne ale unei tulburări numite *sindrom neuroleptic malign*). Prevalența este semnificativ mai mare la pacienții de origine japoneză în comparație cu pacienții care nu sunt de origine japoneză.

Foarte rare: pot afecta până la 1 din 10000 persoane

- gânduri sau senzații nedorite repetate sau nevoia de a face ceva de mai multe ori (tulburare obsesiv-compulsivă);

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Keppra

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe fiolă după EXP: .
Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Keppra*

Substanța activă este levetiracetam. Fiecare ml conține levetiracetam 100 mg.

Celelalte componente ale Keppra sunt: acetat de sodiu, acid acetic glacial, clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Keppra și ce conține cutia

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

Keppra concentrat pentru soluție perfuzabilă este ambalat în cutii conținând 10 flacoane de 5 ml.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Deținătorul autorizației de punere pe piață: UCB Pharma SA, Allee de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgia.

Fabricant: UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgia

Sau Aesica Pharmaceuticals S.r.l., Via Praglia, 15, I-10044 Pianezza, Italia.

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV

Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland

Tel. +358 9 2514 4321 (Suomija)

България

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

Deutschland

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

Nederland

UCB Pharma B.V.

Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Eesti

UCB Pharma Oy Finland

Tel: +358 9 2514 4321 (Soome)

Norge

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Ελλάδα

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

Österreich

UCB Pharma GmbH

Tel: + 43 (0)1 291 80 00

España

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 696 99 20

France

UCB Pharma S.A.

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Tel: + 351 / 21 302 5300

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

România

UCB Pharma România S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Ísland

Vistor hf.
Tel: + 354 535 7000

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 - (0) 2 5920 2020

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: +358 9 2514 4221

Κύπρος

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: +358 9 2514 4321 (Somija)

United Kingdom(Northern Ireland)

UCB (Pharma) Ireland Ltd
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Alte surse de informații

Informații detaliate despre acest medicament puteți găsi la adresa web a Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Indicațiile pentru utilizarea corectă a Keppra sunt prezentate la pct. 3.

Un flacon Keppra concentrat conține levetiracetam 500 mg (5 ml concentrat a 100 mg/ml). Pentru modalitatea de preparare și administrare a concentratului Keppra în doză zilnică totală de 500 mg, 1000 mg, 2000 mg sau 3000 mg, divizată în două prize, a se vedea tabelul 1.

Tabel 1. Prepararea și administrarea concentratului Keppra

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

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

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

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

Solvenți:

- Soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)
- Soluție injectabilă de Ringer lactat
- Soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%)