

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levetiracetam Pfizer 250 mg compresse rivestite con film
Levetiracetam Pfizer 500 mg compresse rivestite con film
Levetiracetam Pfizer 750 mg compresse rivestite con film
Levetiracetam Pfizer 1000 mg compresse rivestite con film

Medicinale equivalente

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Compresse

Ogni compressa rivestita con film contiene 250 mg di levetiracetam
Ogni compressa rivestita con film contiene 500 mg di levetiracetam
Ogni compressa rivestita con film contiene 750 mg di levetiracetam
Ogni compressa rivestita con film contiene 1000 mg di levetiracetam

Eccipiente [solo per il dosaggio da 750 mg]

Ciascuna compressa contiene 0,12 mg di giallo tramonto FCF (E110)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse da 250 mg:

Compresse rivestite con film di colore blu, di forma ovale, biconvesse, con impressa una profonda linea di frattura che separa 'E' e '10' su un lato e lisce sull'altro lato. Le dimensioni sono 14,7 mm x 6,9 mm. La compressa può essere divisa in due metà uguali.

Compresse da 500 mg:

Compresse rivestite con film di colore giallo, di forma ovale, biconvesse, con impressa una profonda linea di frattura che separa 'E' e '11' su un lato e lisce sull'altro lato. Le dimensioni sono 18,3 mm x 8,0 mm. La compressa può essere divisa in due metà uguali.

Compresse da 750 mg:

Compresse rivestite con film di colore arancio, di forma ovale, biconvesse, con impressa una profonda linea di frattura che separa 'E' e '12' su un lato e lisce sull'altro lato. Le dimensioni sono 19,8 mm x 9,2 mm.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

Compresse da 1000 mg:

Compresse rivestite con film di colore bianco, di forma ovale, biconvesse, con impressa una profonda linea di frattura che separa 'E' e '13' su un lato e lisce sull'altro lato. Le dimensioni sono 22,5 mm x 10,7 mm.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Levetiracetam Pfizer è indicato come monoterapia nel trattamento delle crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria in pazienti dai 16 anni di età con epilessia di nuova diagnosi.

Levetiracetam Pfizer è indicato quale terapia aggiuntiva:

- nel trattamento delle crisi parziali con o senza secondaria generalizzazione in adulti, in bambini e nei neonati a partire da 1 anno di età con epilessia.

- nel trattamento delle crisi miocloniche in adulti ed adolescenti a partire dai 12 anni di età con Epilessia Mioclonica Giovanile.
- nel trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie in adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età con Epilessia Generalizzata Idiopatica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Monoterapia per adulti e adolescenti a partire dai 16 anni di età

La dose iniziale raccomandata è di 250 mg due volte al giorno che deve essere incrementata fino a una dose terapeutica iniziale di 500 mg due volte al giorno dopo due settimane. La dose può essere ulteriormente aumentata di 250 mg due volte al giorno ogni due settimane sulla base della risposta clinica. La dose massima è di 1.500 mg due volte al giorno.

Terapia aggiuntiva per adulti (≥ 18 anni) e adolescenti (da 12 a 17 anni) di peso superiore o uguale a 50 kg

La dose terapeutica iniziale è di 500 mg due volte al giorno. Questa dose può essere iniziata dal primo giorno di trattamento.

Sulla base della risposta clinica e della tollerabilità, la dose giornaliera può essere aumentata fino a un massimo di 1.500 mg due volte al giorno. Gli aggiustamenti posologici possono essere fatti con aumenti o diminuzioni di 500 mg due volte al giorno ogni due - quattro settimane.

Popolazioni particolari

Anziani (dai 65 anni in su)

Si raccomanda un aggiustamento della posologia nei pazienti anziani con ridotta funzionalità renale (vedere di seguito "Pazienti con ridotta funzionalità renale").

Pazienti con ridotta funzionalità renale

La dose giornaliera deve essere personalizzata in base alla funzionalità renale.

Per i pazienti adulti, fare riferimento alla successiva tabella e modificare la posologia come indicato. Per utilizzare questa tabella posologica è necessario valutare la clearance della creatinina (CLcr) del paziente in ml/min. La CLcr in ml/min può essere calcolata dalla determinazione della creatinina sierica (mg/dl), in adulti e adolescenti di peso pari o superiore a 50 kg, utilizzando la seguente formula:

$$CLcr \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{età (anni)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sierica (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ nelle donne})$$

Poi, la CLcr è aggiustata per l'area della superficie corporea (BSA) come segue:

$$CLcr \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{CLcr \text{ (ml/min)}}{BSA \text{ del soggetto (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Aggiustamento posologico per pazienti adulti e adolescenti di peso superiore a 50 kg con funzionalità renale compromessa

Gruppo	Clearance della creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Dose e frequenza
Normale	> 80	da 500 a 1.500 mg due volte al dì
Lieve	50-79	da 500 a 1.000 mg due volte al dì
Moderato	30-49	da 250 a 750 mg due volte al dì
Grave	< 30	da 250 a 500 mg due volte al dì
Pazienti con insufficienza renale allo stadio finale sottoposti a dialisi (1)	-	da 500 a 1.000 mg una volta al dì (2)

(1) È raccomandata una dose di carico pari a 750 mg nel primo giorno di trattamento con levetiracetam.

(2) Dopo la dialisi si raccomanda una dose supplementare compresa tra 250 e 500 mg.

Per i bambini con insufficienza renale, la dose di levetiracetam deve essere adattata sulla base della funzionalità renale, dal momento che la clearance del levetiracetam è correlata alla funzionalità renale. Questa raccomandazione si basa su uno studio eseguito su pazienti adulti con funzionalità renale compromessa.

La CLcr in ml/min/1,73 m² può essere stimata per giovani adolescenti, bambini e neonati, a partire dalla determinazione della creatinina sierica (mg/dl), tramite l'utilizzo della seguente formula (formula di Schwartz):

$$CLcr \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Altezza (cm)} \times k_s}{\text{Creatinina Sierica (mg/dl)}}$$

$k_s = 0,45$ per Neonati di età inferiore a 1 anno; $k_s = 0,55$ per Bambini di età inferiore ai 13 anni e adolescenti di sesso femminile; $k_s = 0,7$ per adolescenti di sesso maschile.

Aggiustamento posologico per pazienti neonati, bambini e adolescenti di peso inferiore a 50 kg con funzionalità renale compromessa

Gruppo	Clearance della creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Dose e numero di somministrazioni (1)	
		Neonati da 1 a 6 mesi di età	Neonati da 6 a 23 mesi di età, bambini e adolescenti di peso inferiore a 50 kg
Normale	> 80	da 7 a 21 mg/kg (da 0,07 a 0,21 ml/kg) due volte al dì	da 10 a 30 mg/kg (da 0,10 a 0,30 ml/kg) due volte al dì
Lieve	50-79	da 7 a 14 mg/kg (da 0,07 a 0,14 ml/kg) due volte al dì	da 10 a 20 mg/kg (da 0,10 a 0,20 ml/kg) due volte al dì
Moderato	30-49	da 3,5 a 10,5 mg/kg (da 0,035 a 0,105 ml/kg) due volte al dì	da 5 a 15 mg/kg (da 0,05 a 0,15 ml/kg) due volte al dì
Grave	< 30	da 3,5 a 7 mg/kg (da 0,035 a 0,07 ml/kg) due volte al dì	da 5 a 10 mg/kg (da 0,05 a 0,10 ml/kg) due volte al dì
Pazienti con insufficienza renale allo stadio finale sottoposti a dialisi	--	da 7 a 14 mg/kg (da 0,07 a 0,14 ml/kg) due volte al dì (2) (4)	da 10 a 20 mg/kg (da 0,10 a 0,20 ml/kg) due volte al dì (3) (5)

(1) Per i dosaggi al dì sotto dei 250 mg e per i pazienti non in grado di inghiottire le compresse dovrebbe essere usato Levetiracetam soluzione orale.

(2) È raccomandata per il primo giorno di trattamento con levetiracetam una dose di carico di 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg).

(3) È raccomandata per il primo giorno di trattamento con levetiracetam una dose di carico di 15 mg/kg (0,15 ml/kg).

(4) In seguito a dialisi, è raccomandata una dose supplementare da 3,5 a 7 mg/kg (da 0,035 a 0,07 ml/kg).

(5) In seguito a dialisi, è raccomandata una dose supplementare da 5 a 10 mg/kg (da 0,05 a 0,10 ml/kg).

Pazienti con insufficienza epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza epatica di grado da lieve a moderato. In pazienti con insufficienza epatica grave, la clearance della creatinina può far sottostimare il grado di insufficienza renale. Pertanto, quando la clearance della creatinina è < 60 ml/min/1,73 m², si raccomanda una riduzione del 50% della dose di mantenimento giornaliera.

Popolazione pediatrica

Il medico deve prescrivere la forma farmaceutica, la presentazione e il dosaggio più appropriati, in base all'età, al peso e alla dose.

Le compresse non sono adatte all'uso in neonati e bambini al di sotto dei 6 anni di età. Una soluzione orale di Levetiracetam è la formulazione preferita per l'utilizzo in tale popolazione. Inoltre, i dosaggi disponibili delle compresse non sono adatti al trattamento iniziale di bambini di peso inferiore a 25 kg, di pazienti incapaci a deglutire le compresse e per la somministrazione di dosi giornaliere inferiori ai 250 mg. In tutti i casi sopracitati deve essere utilizzata una soluzione orale di Levetiracetam.

Monoterapia

Non è stata stabilita l'efficacia e la sicurezza del levetiracetam in monoterapia nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 16 anni di età. Non c'è alcun dato disponibile.

Terapia aggiuntiva in neonati da 6 a 23 mesi di età, bambini (da 2 a 11 anni di età) e adolescenti (da 12 a 17 anni di età) di peso inferiore a 50 kg

Una soluzione orale di Levetiracetam rappresenta la formulazione preferita per l'uso nei neonati e nei bambini al di sotto dei 6 anni di età.

La dose terapeutica iniziale è di 10 mg/kg due volte al giorno.

Sulla base della risposta clinica e della tollerabilità, la dose può essere aumentata fino a 30 mg/kg due volte al giorno. Gli aggiustamenti posologici non devono superare aumenti o diminuzioni di 10 mg/kg due volte al giorno ogni due settimane. Deve essere usata la più bassa dose efficace.

La dose in bambini di peso pari o superiore a 50 kg è la stessa degli adulti.

Dose raccomandata nei neonati a partire da 6 mesi di età, bambini e adolescenti:

Peso	Dose iniziale: 10 mg/kg due volte al giorno	Dose massima: 30 mg/kg due volte al giorno
6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0,6 ml) due volte al giorno	180 mg (1,8 ml) due volte al giorno
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 ml) due volte al giorno	300 mg (3 ml) due volte al giorno
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 ml) due volte al giorno	450 mg (4,5 ml) due volte al giorno
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) due volte al giorno	600 mg (6 ml) due volte al giorno
25 kg	250 mg due volte al giorno	750 mg due volte al giorno
da 50 kg ⁽²⁾	500 mg due volte al giorno	1.500 mg due volte al giorno

(1) I bambini di peso pari a 25 kg o inferiore devono preferibilmente iniziare il trattamento con una soluzione orale di Levetiracetam 100 mg/ml

(2) La dose in bambini e adolescenti di peso pari a 50 kg o superiore è la stessa degli adulti.

Terapia aggiuntiva in neonati da 1 mese a meno di 6 mesi di età

La forma farmaceutica da usare nei neonati è la soluzione orale.

Modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film devono essere assunte per via orale, deglutite con una sufficiente quantità di liquido, con o senza cibo. La dose giornaliera deve essere assunta in due dosi uguali separate.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al levetiracetam o ad altri derivati pirrolidonici o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Interruzione

In accordo con la pratica clinica corrente, se si deve interrompere il trattamento con Levetiracetam Pfizer, si raccomanda una sospensione graduale (es. negli adulti e negli adolescenti di peso superiore ai 50 kg: diminuzione di 500 mg due volte al giorno ad intervalli di tempo compresi tra due e quattro settimane; nei neonati al di sopra dei 6 mesi di età, nei bambini e negli adolescenti di peso inferiore ai 50 kg la diminuzione della dose non deve superare i 10 mg/kg due volte al giorno ogni due settimane; nei neonati (al di sotto dei 6 mesi di età): la diminuzione della dose non deve superare i 7 mg/kg due volte al giorno ogni due settimane).

Insufficienza renale

La somministrazione di Levetiracetam Pfizer in pazienti con compromissione renale può richiedere un aggiustamento posologico. In pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa si raccomanda di monitorare la funzionalità renale prima di stabilire la posologia (vedere paragrafo 4.2).

Suicidio

Casi di suicidio, tentato suicidio, ideazione e comportamento suicidario sono stati riportati in pazienti trattati con antiepilettici (incluso levetiracetam). Una meta-analisi di studi randomizzati e controllati verso placebo, condotti con farmaci antiepilettici, ha mostrato un lieve incremento del rischio di ideazione e comportamento suicidario. Il meccanismo di tale rischio non è noto.

Di conseguenza, i pazienti devono essere monitorati per quanto riguarda la comparsa di segni di depressione e/o ideazione e comportamento suicidario, e deve essere preso in considerazione un trattamento appropriato. I pazienti (e coloro che se ne prendono cura) devono essere avvisati che, nel caso in cui si manifestino segni di ideazione o comportamento suicidario, è necessario consultare un medico.

Popolazione pediatrica

La formulazione in compresse non è adatta alla somministrazione nei neonati e nei bambini al di sotto dei 6 anni di età.

Dai dati disponibili nei bambini non si evince un'influenza sulla crescita e sulla pubertà. Tuttavia, gli effetti a lungo termine sull'apprendimento, l'intelligenza, la crescita, la funzione endocrina, la pubertà e sul potenziale riproduttivo nei bambini non sono noti.

La sicurezza e l'efficacia di Levetiracetam Pfizer non sono state adeguatamente determinate nei neonati epilettici al di sotto di 1 anno di età. Solamente 35 neonati al di sotto di 1 anno di età con crisi parziali sono stati sottoposti a studi clinici; di questi solamente 13 avevano un'età < 6 mesi.

Eccipienti

Levetiracetam Pfizer compresse rivestite con film da 750 mg contiene il colorante E110 che può provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Medicinali antiepilettici

I dati provenienti da studi clinici pre-marketing, condotti negli adulti, indicano che Levetiracetam Pfizer non influenza le concentrazioni sieriche degli antiepilettici esistenti (fenitoina, carbamazepina, acido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentin e primidone) e che questi antiepilettici non influenzano la farmacocinetica di Levetiracetam Pfizer.

Come negli adulti, nei pazienti pediatrici a cui sono state somministrate dosi fino a 60 mg/kg/die di levetiracetam, non c'è evidenza di interazioni clinicamente significative con altri medicinali.

Una valutazione retrospettiva di interazioni farmacocinetiche, in bambini e adolescenti (da 4 a 17 anni di età) affetti da epilessia, ha confermato che la terapia aggiuntiva con levetiracetam somministrato per via orale non influenza le concentrazioni sieriche allo *steady-state* di carbamazepina e valproato somministrati contemporaneamente. Tuttavia i dati hanno suggerito una clearance del levetiracetam del 20% più elevata nei bambini che assumono medicinali antiepilettici con un effetto di induzione enzimatica. Non è richiesto un adattamento della dose.

Probenecid

Probenecid (500 mg quattro volte al giorno), un agente bloccante della secrezione tubulare renale, ha mostrato di inibire la clearance renale del metabolita primario ma non di levetiracetam. Tuttavia, la concentrazione di questo metabolita rimane bassa. È prevedibile che altri medicinali escreti per secrezione tubulare attiva possano ridurre la clearance renale del metabolita. L'effetto di levetiracetam sul probenecid non è stato studiato e l'effetto di levetiracetam su altri medicinali secreti con meccanismo attivo, ad es. FANS, sulfamidici e metotrexato, è sconosciuto.

Contraccettivi orali e altre interazioni farmacocinetiche

Levetiracetam 1.000 mg al giorno non ha influenzato la farmacocinetica dei contraccettivi orali (etinilestradiolo e levonorgestrel); i parametri endocrini (ormone luteinizzante e progesterone) non sono stati modificati. Levetiracetam 2.000 mg al giorno non ha influenzato la farmacocinetica di digossina e warfarin; i tempi di protrombina non sono stati modificati. La somministrazione concomitante di digossina, contraccettivi orali e warfarin non ha influenzato la farmacocinetica di levetiracetam.

Antiacidi

Non sono disponibili dati sull'influenza degli antiacidi sull'assorbimento di levetiracetam.

Cibo e alcol

Il grado di assorbimento di levetiracetam non è stato modificato dal cibo, ma la quota di assorbimento è risultata lievemente ridotta.

Non sono disponibili dati sulle interazioni di levetiracetam con alcol.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati adeguati sull'utilizzo del levetiracetam in donne incinte. Studi su animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto.

Levetiracetam Pfizer non deve essere utilizzato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano contraccettivi, se non strettamente necessario.

Come per altri medicinali antiepilettici, le alterazioni fisiologiche associate con la gravidanza possono influenzare le concentrazioni plasmatiche di levetiracetam. Durante la gravidanza, è stata osservata una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di levetiracetam. Questa riduzione è più pronunciata durante il terzo trimestre (fino al 60% della concentrazione basale prima della gravidanza). Le donne in gravidanza trattate con levetiracetam devono essere accuratamente seguite dal punto di vista clinico. L'interruzione dei trattamenti antiepilettici può comportare una esacerbazione della malattia che può essere nociva per la madre e per il feto.

Allattamento

Levetiracetam è escreto nel latte materno umano. Pertanto, l'allattamento non è raccomandato. Tuttavia, se il trattamento con levetiracetam si rendesse necessario durante l'allattamento, deve essere valutato il rapporto rischio/beneficio del trattamento, tenendo in considerazione l'importanza dell'allattamento al seno.

Fertilità

Non è stata evidenziata alcuna influenza sulla fertilità in studi su animali (vedere paragrafo 5.3). Non vi sono dati disponibili, il rischio potenziale per l'uomo è sconosciuto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Data la possibile differente sensibilità individuale, alcuni pazienti possono manifestare sonnolenza o altri sintomi legati all'azione sul sistema nervoso centrale, specialmente all'inizio del trattamento o in seguito ad un incremento della dose. Si raccomanda, pertanto, cautela nei pazienti che sono impegnati in attività che richiedono elevata concentrazione, quali guidare autoveicoli o usare macchinari. I pazienti devono essere avvertiti di non guidare o utilizzare macchinari finché non è accertato che la loro abilità a eseguire queste attività non è influenzata.

4.8 Effetti indesiderati

Sommario del profilo di sicurezza

I dati globali di sicurezza tratti dagli studi clinici condotti con le formulazioni orali di Levetiracetam in pazienti adulti con crisi parziali hanno evidenziato che il 46,4% dei pazienti nel gruppo Levetiracetam e il 42,2% dei pazienti nel gruppo placebo hanno manifestato effetti indesiderati. Effetti indesiderati gravi si sono manifestati nel 2,4% dei pazienti nel gruppo Levetiracetam e nel 2,0% dei pazienti nel gruppo placebo. Gli effetti indesiderati più comunemente riportati sono stati: sonnolenza, astenia e capogiri. Nell'analisi globale della sicurezza non si è evidenziata una chiara relazione dose-risposta ma l'incidenza e la gravità degli effetti indesiderati correlati al sistema nervoso centrale diminuiscono nel tempo.

In monoterapia il 49,8% dei soggetti ha manifestato almeno un effetto indesiderato correlato al farmaco. Gli effetti indesiderati più frequentemente riportati sono stati affaticamento e sonnolenza.

Uno studio condotto in adulti e adolescenti (da 12 a 65 anni) con crisi miocloniche ha dimostrato che il 33,3% dei pazienti nel gruppo Levetiracetam e il 30,0% dei pazienti nel gruppo placebo ha manifestato effetti indesiderati che sono stati giudicati correlati al trattamento. Gli effetti indesiderati più comunemente riportati sono stati cefalea e sonnolenza. L'incidenza degli effetti indesiderati nei pazienti con crisi miocloniche è stata inferiore a quella nei pazienti adulti con crisi parziali (33,3% contro 46,4%).

Uno studio condotto su adulti e bambini (da 4 a 65 anni) affetti da epilessia generalizzata idiopatica con crisi tonico-cloniche generalizzate primarie ha dimostrato che il 39,2% dei pazienti nel gruppo Levetiracetam e il 29,8% dei pazienti nel gruppo placebo hanno manifestato effetti indesiderati che sono stati giudicati correlati al trattamento. L'effetto indesiderato più comunemente riportato è stato l'affaticamento.

Un incremento nella frequenza delle convulsioni di oltre il 25% è stato riportato nel 14% di adulti e pazienti pediatrici (da 4 a 16 anni di età) con crisi parziali, trattati con levetiracetam, mentre nei pazienti trattati con placebo tale incremento è stato del 26% per gli adulti e del 21% per i pazienti pediatrici. Quando levetiracetam è stato usato per il trattamento di convulsioni primarie generalizzate tonico-cloniche in pazienti adulti e adolescenti con epilessia idiopatica generalizzata, non ci sono stati effetti sulla frequenza delle assenze.

Elenco in forma tabulare degli effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati segnalati nel corso di studi clinici (adulti, adolescenti, bambini e neonati di età superiore a 1 mese) o nell'esperienza post-marketing sono elencati nella tabella seguente secondo la classificazione per organi e sistemi e per frequenza. Per gli studi clinici, la frequenza è così definita: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto rara ($< 1/10.000$), non nota (non può essere stimata a partire dai dati disponibili). I dati disponibili dall'esperienza post-marketing non sono sufficienti ad avvalorare una stima della loro incidenza nella popolazione da trattare.

Infezioni e infestazioni

Comune: infezione, rinofaringite.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: trombocitopenia.

Non nota: leucopenia, neutropenia, pancitopenia (con soppressione del midollo osseo identificata in alcuni casi).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: anoressia, aumento di peso.

Non nota: perdita di peso.

Disturbi psichiatrici

Comune: agitazione, depressione, labilità emotiva/cambiamenti d'umore, ostilità/aggressività, insonnia, nervosismo/irritabilità, disturbi della personalità, pensieri anomali.

Non nota: comportamento anomalo, collera, ansia, confusione, allucinazioni, disturbi psicotici, suicidio, tentativo di suicidio e ideazione suicidaria.

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: sonnolenza.

Comune: amnesia, atassia, convulsioni, capogiri, cefalea, ipercinesia, tremore, disturbi dell'equilibrio, disturbi dell'attenzione, deterioramento della memoria.

Non nota: parestesia, coleartrosi, discinesia.

Patologie dell'occhio

Comune: diplopia, visione offuscata.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Comune: vertigine.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: aumento della tosse.

Patologie gastrointestinali

Comune: dolore addominale, diarrea, dispepsia, nausea, vomito.

Non nota: pancreatite.

Patologie epatobiliari

Non nota: insufficienza epatica, epatite, test della funzionalità epatica anormale.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: rash, eczema, prurito.

Non nota: necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme e alopecia.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: mialgia.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: astenia/affaticamento.

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

Comune: lesioni accidentali.

Descrizione di reazioni indesiderate selettive

Il rischio di anoressia è più alto quando il topiramato è co-somministrato con il levetiracetam.

In alcuni casi di alopecia, è stata osservata remissione all'interruzione della somministrazione di levetiracetam.

Popolazione pediatrica

Uno studio condotto in pazienti pediatrici (da 4 a 16 anni di età) con crisi parziali ha mostrato che il 55,4% dei pazienti nel gruppo levetiracetam e il 40,2% dei pazienti nel gruppo placebo ha manifestato effetti indesiderati. Effetti indesiderati gravi non si sono manifestati nei pazienti nel gruppo levetiracetam, mentre si sono manifestati nell'1,0% dei pazienti nel gruppo placebo. Gli effetti indesiderati più comunemente riportati nella popolazione pediatrica sono stati sonnolenza, ostilità, nervosismo, labilità emotiva, agitazione, anoressia, astenia e cefalea. I risultati sulla sicurezza nei pazienti pediatrici sono stati coerenti con il profilo di sicurezza del levetiracetam negli adulti eccetto per gli eventi avversi comportamentali e psichiatrici che sono stati più comuni nei bambini rispetto agli adulti (38,6% contro 18,6%). Tuttavia, il rischio relativo è stato simile nei bambini e negli adulti.

Uno studio condotto in pazienti pediatrici (da 1 mese a 4 anni di età) con crisi parziali ha mostrato che il 21,7% dei pazienti nel gruppo levetiracetam e il 7,1% dei pazienti nel gruppo placebo ha manifestato effetti indesiderati. Non vi è stata esperienza di effetti indesiderati gravi nel gruppo dei pazienti trattati con levetiracetam così come nel gruppo dei pazienti trattati con placebo. Nello studio N01148 di follow-up a lungo termine, gli effetti indesiderati più frequenti correlabili al trattamento con il medicinale sono stati irritabilità (7,9%), convulsioni (7,2%), sonnolenza (6,6%), iperattività psicomotoria (3,3%), disordini del sonno (3,3%) e aggressività (3,3%) nel gruppo di pazienti fra 1 mese e 4 anni di età. I risultati di sicurezza nei pazienti pediatrici sono stati coerenti con il profilo di sicurezza di levetiracetam nei bambini più grandi di età compresa fra i 4 e i 16 anni.

Uno studio di sicurezza pediatrica in doppio cieco controllato verso placebo con un disegno di non inferiorità ha valutato gli effetti cognitivi e neuropsicologici di levetiracetam nei bambini di età compresa fra i 4 e i 16 anni con crisi parziali. Levetiracetam non mostra differenze (non inferiori) rispetto al placebo per quanto riguarda la modifica rispetto al basale nel punteggio ottenuto ai subtest "Attenzione e Memoria" della scala Leiter-R (*Memory Screen Composite score*) nella popolazione per-protocol. I risultati correlati alle funzioni comportamentali ed emozionali hanno indicato un peggioramento, nei pazienti trattati con levetiracetam,

del comportamento aggressivo misurato in maniera standardizzata e sistematica, con l'utilizzo di uno strumento validato (*CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist*). Tuttavia, i soggetti che hanno assunto levetiracetam nello studio in aperto di follow-up a lungo termine non hanno manifestato, mediamente, un peggioramento delle loro funzioni comportamentali ed emozionali; in particolare, le valutazioni dell'aggressività nei comportamenti non erano peggiori rispetto al basale.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Sonnolenza, agitazione, aggressività, ridotto livello di coscienza, depressione respiratoria e coma sono stati osservati con sovradosaggi di levetiracetam.

Trattamento del sovradosaggio

Dopo un sovradosaggio acuto lo stomaco deve essere svuotato mediante lavanda gastrica o induzione del vomito. Non esiste un antidoto specifico per il levetiracetam. Il trattamento del sovradosaggio di levetiracetam dovrà essere sintomatico e può includere l'emodialisi. L'efficienza di estrazione mediante dialisi è del 60% per levetiracetam e del 74% per il metabolita primario.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici, altri antiepilettici, codice ATC: N03AX14.

La sostanza attiva, levetiracetam, è un derivato pirrolidionico (S-enantiomero dell'alfa-etil-2-oxo-1-pirrolidin acetamide), non correlato chimicamente con sostanze ad attività antiepilettica esistenti.

Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione di levetiracetam non è stato ancora del tutto spiegato, ma sembra essere diverso dai meccanismi degli attuali medicinali antiepilettici. Esperimenti *in vitro* e *in vivo* suggeriscono che levetiracetam non altera le caratteristiche cellulari di base e la normale neurotrasmissione.

Studi *in vitro* dimostrano che levetiracetam agisce sui livelli intraneuronali di Ca^{2+} attraverso la parziale inibizione delle correnti di Ca^{2+} di tipo N e riducendo il rilascio di Ca^{2+} dai siti intraneuronali di deposito. In aggiunta, inverte parzialmente la riduzione, indotta da zinco e β -carboline, delle correnti indotte da GABA e glicina. Studi *in vitro* hanno inoltre evidenziato che levetiracetam si lega a uno specifico sito nel tessuto cerebrale dei roditori. Questo sito di legame è la proteina 2A della vescicola sinaptica, che sembra essere coinvolta nella fusione della vescicola e nell'esocitosi del neurotrasmettitore. Levetiracetam e i relativi analoghi mostrano un grado di affinità per il legame alla proteina 2A della vescicola sinaptica che è correlato con la potenza della loro protezione antiepilettica nel modello audiogenico di epilessia nel topo. Questa scoperta suggerisce che l'interazione tra levetiracetam e la proteina 2A della vescicola sinaptica sembra aver parte nel meccanismo d'azione antiepilettica del medicinale.

Effetti farmacodinamici

Levetiracetam induce un'azione di protezione in un ampio spettro di modelli animali di epilessia parziale e generalizzata primaria, senza avere un effetto pro-convulsivante. Il metabolita primario è inattivo.

Nell'uomo l'attività in condizioni di epilessia sia parziale che generalizzata (scarica epilettiforme/risposta fotoparossistica) ha confermato l'ampio spettro del profilo farmacologico del levetiracetam.

Efficacia clinica e sicurezza

Terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria, in adulti e bambini a partire dai 4 anni di età con epilessia

Negli adulti l'efficacia del levetiracetam è stata dimostrata in 3 studi in doppio cieco, controllati con placebo con dosi di 1000 mg, 2000 mg o 3000 mg/die, suddivise in 2 somministrazioni, per una durata di trattamento fino a 18 settimane. In un'analisi globale la percentuale di pazienti che ha ottenuto una riduzione della frequenza delle crisi parziali per settimana, nel periodo di trattamento a dose stabile (12/14 settimane), uguale o superiore al 50% rispetto al basale, è stata del 27,7%, 31,6% e 41,3% dei pazienti

trattati rispettivamente con 1000, 2000 o 3000 mg di levetiracetam e del 12,6% dei pazienti trattati con placebo.

Popolazione pediatrica

L'efficacia di levetiracetam nei pazienti pediatrici (dai 4 ai 16 anni di età) è stata stabilita in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, che ha incluso 198 pazienti e ha avuto una durata di trattamento di 14 settimane. In questo studio i pazienti hanno assunto levetiracetam alla dose fissa di 60 mg/kg/die (con due somministrazioni giornaliere).

Il 44,6% dei pazienti trattati con levetiracetam e il 19,6% dei pazienti trattati con placebo ha avuto, rispetto al basale, una riduzione della frequenza delle crisi parziali per settimana uguale o superiore al 50%. Con il trattamento continuato a lungo termine, l'11,4% dei pazienti è stato libero da crisi per almeno 6 mesi e il 7,2% è stato libero da crisi per almeno 1 anno.

Nei pazienti pediatrici (da 1 mese a meno di 4 anni di età), l'efficacia di levetiracetam è stata dimostrata in uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo, che ha incluso 116 pazienti e ha avuto una durata di trattamento di 5 giorni. In questo studio è stata prescritta ai pazienti una dose giornaliera di 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg o 50 mg/kg di soluzione orale, in base allo schema di titolazione della dose riferito alla loro età. In questo studio sono state utilizzate le seguenti dosi: 20 mg/kg/die, titolata a 40 mg/kg/die, per neonati da un mese a meno di sei mesi di età; 25 mg/kg/die, titolata a 50 mg/kg/die per neonati e bambini da 6 mesi a meno di 4 anni di età. La dose totale giornaliera è stata suddivisa in due somministrazioni al giorno.

Il principale parametro dell'efficacia del trattamento è stato il tasso di pazienti responsivi (percentuale di pazienti con una riduzione della frequenza media giornaliera delle crisi ad esordio parziale $\geq 50\%$ rispetto ai valori basali), valutato da un esaminatore unico in cieco utilizzando un video EEG per un periodo di 48 ore. L'analisi dell'efficacia è stata effettuata su 109 pazienti che erano stati sottoposti al video EEG per almeno 24 ore, sia durante il periodo basale che durante il periodo di valutazione. Il 43,6% dei pazienti trattati con levetiracetam e il 19,6% dei pazienti trattati con placebo sono stati considerati responsivi. I risultati sono coerenti nei diversi gruppi di età. Nel trattamento continuato a lungo termine, l'8,6% dei pazienti è stato libero da crisi per almeno 6 mesi e il 7,8% è stato libero da crisi per almeno 1 anno.

Monoterapia nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria

in pazienti a partire dai 16 anni di età con epilessia di nuova diagnosi.

L'efficacia del levetiracetam in monoterapia è stata dimostrata in uno studio comparativo di non inferiorità in doppio cieco, a gruppi paralleli verso carbamazepina a rilascio controllato (CR), in 576 pazienti di 16 anni di età o più, con epilessia di nuova o recente diagnosi. I pazienti dovevano presentare solo crisi parziali non provocate oppure crisi tonico-cloniche generalizzate. I pazienti sono stati randomizzati a carbamazepina CR 400 - 1200 mg/die o levetiracetam 1000 - 3000 mg/die e il trattamento ha avuto una durata fino a 121 settimane in base alla risposta.

Libertà dalle crisi per un periodo di 6 mesi è stata ottenuta nel 73,0% dei pazienti trattati con levetiracetam e nel 72,8% dei pazienti trattati con carbamazepina CR; la differenza assoluta corretta tra i trattamenti è stata dello 0,2% (95% CI: 7,8 - 8,2). Più di metà dei soggetti è rimasta libera da crisi per 12 mesi (56,6% e 58,5% dei soggetti trattati rispettivamente con levetiracetam e carbamazepina CR).

In uno studio che riflette la pratica clinica, il trattamento antiepilettico concomitante ha potuto essere sospeso in un numero limitato di pazienti che avevano risposto alla terapia aggiuntiva con levetiracetam (36 pazienti adulti su 69).

Terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi miocloniche in adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età con Epilessia Mioclonica Giovanile.

L'efficacia del levetiracetam è stata dimostrata in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 16 settimane, in pazienti a partire dai 12 anni di età o più, affetti da epilessia generalizzata idiopatica con crisi miocloniche in differenti sindromi. La maggioranza dei pazienti presentava epilessia mioclonica giovanile.

In questo studio la dose di levetiracetam è stata di 3000 mg/die, somministrata in due dosi separate. Il 58,3% dei pazienti trattati con levetiracetam e il 23,3% dei pazienti trattati con placebo ha avuto almeno una riduzione del 50% dei giorni con crisi miocloniche per settimana. A seguito del trattamento continuato a lungo termine, il 28,6% dei pazienti è stato libero da crisi miocloniche per almeno 6 mesi ed il 21,0% dei pazienti è stato libero da crisi miocloniche per almeno 1 anno.

Terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi tonico-cloniche primarie generalizzate in adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età con epilessia generalizzata idiopatica.

L'efficacia del levetiracetam è stata dimostrata in uno studio di 24 settimane in doppio cieco, controllato con placebo, che ha incluso adulti, adolescenti e un numero limitato di bambini affetti da epilessia generalizzata idiopatica con crisi tonico-cloniche generalizzate primarie (PGTC), in differenti sindromi (epilessia mioclonica giovanile, epilessia giovanile da assenza, epilessia infantile da assenza, oppure epilessia con crisi da Grande Male al risveglio). In questo studio la dose di levetiracetam è stata di 3000 mg/die per adulti e adolescenti oppure di 60 mg/kg/die per i bambini, somministrata in due dosi separate.

Il 72,2% dei pazienti trattati con levetiracetam e il 45,2% dei pazienti trattati con placebo ha avuto una riduzione della frequenza delle crisi PGTC per settimana uguale o superiore al 50%. A seguito del trattamento continuato a lungo termine, il 47,4% dei pazienti è stato libero da crisi tonico-cloniche per almeno 6 mesi e il 31,5% è stato libero da crisi tonico-cloniche per almeno 1 anno.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Levetiracetam è un composto altamente solubile e permeabile. Il profilo farmacocinetico è lineare con una scarsa variabilità intra- e inter-individuale. Non c'è modificazione della clearance dopo somministrazioni ripetute. Non c'è evidenza di alcuna rilevante variabilità circadiana, per genere e razza. Il profilo farmacocinetico è comparabile nei volontari sani e nei pazienti con epilessia.

Dato il suo assorbimento completo e lineare, i livelli plasmatici di levetiracetam possono essere predetti dalla dose orale espressa come mg/kg di peso corporeo. Perciò, non c'è bisogno di monitorare i livelli plasmatici di levetiracetam.

È stata evidenziata negli adulti e nei bambini una significativa correlazione tra le concentrazioni nella saliva e nel plasma (il rapporto delle concentrazioni saliva/plasma variava in un intervallo da 1 a 1,7 per la formulazione orale in compresse e, dopo 4 ore dall'assunzione, per la formulazione in soluzione orale).

Adulti e adolescenti

Assorbimento

Levetiracetam è assorbito rapidamente dopo somministrazione orale. La biodisponibilità orale assoluta è prossima al 100%.

Le concentrazioni al picco plasmatico (C_{max}) sono raggiunte 1,3 ore dopo l'assunzione. Lo stato stazionario è raggiunto dopo due giorni di somministrazione di due dosi quotidiane.

Le concentrazioni al picco plasmatico (C_{max}) sono tipicamente di 31 e 43 $\mu\text{g/ml}$ in seguito, rispettivamente, a una singola dose di 1.000 mg e a una dose di 1.000 mg ripetuta due volte al giorno.

L'entità di assorbimento non è dose-dipendente e non è influenzata dal cibo.

Distribuzione

Non sono disponibili dati sulla distribuzione tissutale nell'uomo.

Né levetiracetam né il suo metabolita primario si legano significativamente alle proteine plasmatiche (< 10%).

Il volume di distribuzione di levetiracetam varia approssimativamente da 0,5 a 0,7 l/kg, ed è un valore prossimo al volume totale corporeo di acqua.

Biotrasformazione

Levetiracetam non è ampiamente metabolizzato nell'uomo. La principale via metabolica (24% della dose) è l'idrolisi enzimatica del gruppo acetamide. La produzione del metabolita primario, ucb L057 non è supportata dalle isoforme del citocromo P₄₅₀ epatico. L'idrolisi del gruppo acetamide è stata misurabile in numerosi tessuti, comprese le cellule ematiche. Il metabolita ucb L057 è farmacologicamente inattivo.

Sono stati inoltre identificati due metaboliti minori. Uno è stato ottenuto dall'idrossilazione dell'anello pirrolidonico (1,6% della dose) e l'altro dall'apertura dell'anello pirrolidonico (0,9% della dose). Altri componenti non noti hanno rappresentato soltanto lo 0,6% della dose.

In vivo non sono state evidenziate interconversioni enantiomeriche né per levetiracetam né per il suo metabolita primario.

In vitro, levetiracetam e il suo metabolita primario hanno mostrato di non inibire le attività delle principali isoforme del citocromo P₄₅₀ epatico umano (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 1A2), della glucuronil-transferasi (UGT1A1 e UGT1A6) e dell'eossido-idrossilasi. Inoltre, levetiracetam non influenza la glucuronidazione *in vitro* dell'acido valproico.

In colture di epatociti umani, levetiracetam ha avuto un effetto minimo o nullo su CYP1A2, SULT1E1 o UGT1A1. Levetiracetam ha causato una moderata induzione del CYP2B6 e del CYP3A4. I dati *in vitro* e i dati *in vivo* relativi alla interazione con contraccettivi orali, digossina e warfarin, indicano che non è attesa alcuna significativa induzione enzimatica in vivo. Quindi, l'interazione di levetiracetam con altre sostanze, o viceversa, è improbabile.

Eliminazione

L'emivita plasmatica negli adulti è di 7±1 ore e non si modifica in relazione alla dose, alla via di somministrazione o alla somministrazione ripetuta. La clearance totale corporea media è di 0,96 ml/min/kg. La principale via di escrezione è quella urinaria, responsabile in media dell'eliminazione del 95% della dose somministrata (approssimativamente il 93% della dose viene escreta nelle 48 ore). L'eliminazione fecale rappresenta solo lo 0,3% della dose.

L'escrezione cumulativa urinaria di levetiracetam e del suo metabolita primario è responsabile dell'eliminazione rispettivamente del 66% e del 24% della dose, nell'arco delle prime 48 ore.

La clearance renale di levetiracetam e di ucb L057 è rispettivamente di 0,6 e 4,2 ml/min/kg, indicando che levetiracetam è escreto mediante filtrazione glomerulare con successivo riassorbimento tubulare e che il metabolita primario è escreto anche mediante secrezione tubulare attiva oltre che con filtrazione glomerulare. L'eliminazione di levetiracetam è correlata alla clearance della creatinina.

Anziani

Nell'anziano l'emivita è aumentata di circa il 40% (da 10 a 11 ore). Ciò è dovuto alla riduzione della funzionalità renale in questa popolazione (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza renale

La clearance corporea apparente sia di levetiracetam che del suo metabolita primario è correlata con la clearance della creatinina. Nei pazienti con insufficienza renale di grado moderato e grave si raccomanda pertanto di aggiustare la dose giornaliera di mantenimento di levetiracetam, basandosi sulla clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.2).

Nei soggetti adulti anurici con insufficienza renale allo stadio terminale, l'emivita è risultata approssimativamente pari a 25 e 3,1 ore, rispettivamente nei periodi tra le dialisi e durante la dialisi. La frazione di levetiracetam rimossa era del 51% nel corso di una dialisi tipica di 4 ore.

Insufficienza epatica

In soggetti con insufficienza epatica lieve e moderata non è stata rilevata una significativa modificazione della clearance del levetiracetam. Nella maggioranza dei soggetti con insufficienza epatica grave, la

clearance di levetiracetam è stata ridotta di oltre il 50% a causa della concomitante insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

Bambini (dai 4 ai 12 anni di età)

In seguito ad una singola somministrazione orale (20 mg/kg) in bambini (da 6 a 12 anni) con epilessia, l'emivita di levetiracetam è risultata di 6,0 ore. La clearance apparente corretta in funzione del peso corporeo è risultata approssimativamente più alta del 30% rispetto agli adulti con epilessia.

In seguito a somministrazione orale di dosi ripetute (da 20 a 60 mg/kg/die) a bambini epilettici (da 4 a 12 anni di età), il levetiracetam è stato rapidamente assorbito. Il picco di concentrazione plasmatica è stato osservato da 0,5 a 1,0 ore dopo il dosaggio. Sono stati osservati aumenti lineari e proporzionali alla dose per il picco delle concentrazioni plasmatiche e per l'area sotto la curva. L'emivita di eliminazione è risultata pari a circa 5 ore. La clearance corporea apparente è stata di 1,1 ml/min/kg.

Infanti e bambini (da 1 mese a 4 anni di età)

A seguito di somministrazione di una dose singola (20 mg/kg) di soluzione orale 100 mg/ml a bambini epilettici (da 1 mese a 4 anni), il levetiracetam è stato rapidamente assorbito e le concentrazioni plasmatiche di picco sono state osservate circa 1 ora dopo la somministrazione. I risultati farmacocinetici hanno indicato che l'emivita è più breve (5,3 ore) che negli adulti (7,2 ore) e la clearance apparente è risultata più veloce (1,5 ml/min/kg) rispetto agli adulti (0,96 ml/min/kg).

Nell'analisi farmacocinetica della popolazione, condotta in pazienti da 1 mese a 16 anni di età, il peso corporeo era significativamente correlato alla clearance apparente (la clearance aumentava all'aumentare del peso corporeo) ed al volume di distribuzione apparente. L'età inoltre ha influenzato entrambi i parametri. Questo effetto è stato marcato per gli infanti più piccoli, e attenuato con l'aumentare dell'età, per diventare trascurabile intorno ai 4 anni di età.

In entrambe le analisi farmacocinetiche di popolazione, vi è stato un aumento del 20% circa della clearance apparente del levetiracetam quando co-somministrato con un farmaco antiepilettico induttore enzimatico.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici rivelano assenza di rischi per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di

farmacologia di sicurezza, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Gli eventi avversi non osservati negli studi clinici, ma visti nel ratto e in minore entità nel topo, a livelli di esposizione simili ai livelli di esposizione nell'uomo e con possibile rilevanza per l'uso clinico, sono stati variazioni epatiche indici di una risposta adattativa, quali aumento ponderale ed ipertrofia centrolobulare, infiltrazione adiposa ed innalzamento degli enzimi epatici nel plasma.

Non sono stati osservati effetti negativi sulla fertilità maschile e femminile o sulla capacità riproduttiva nei ratti a dosi fino a 1800 mg/kg/die (6 volte la MRHD (*Maximum Recommended Human Daily Dose*) in base ai mg/m² o in base all'esposizione), sia nella generazione parentale che nella generazione F1.

Due studi sullo sviluppo embrio-fetale (EFD: *Embryo-Fetal Development*) sono stati condotti in ratti a 400, 1200 e 3600 mg/kg/die. A 3600 mg/kg/die, in uno solo dei 2 studi EFD, si è registrato un lieve calo di peso fetale associato ad un aumento marginale delle alterazioni scheletriche/anomalie minori. Non si è verificato alcun effetto sulla mortalità embrionale né vi è stato un aumento dell'incidenza di malformazioni. Il NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) è stato di 3600 mg/kg/die per ratti femmina gravide (12 volte la dose massima giornaliera raccomandata nell'uomo (MRHD) in mg/m²) e 1200 mg/kg/die per i feti.

Quattro studi sullo sviluppo embrio-fetale sono stati condotti sui conigli utilizzando dosi di 200, 600, 800, 1200 e 1800 mg/kg/die. La dose di 1800 mg/kg/die ha indotto una marcata tossicità materna e una diminuzione del peso fetale in associazione con una maggiore incidenza di feti con anomalie cardiovascolari/scheletriche. Il NOAEL è stato < 200 mg/kg/die per le gravide e di 200 mg/kg/die per i feti (equivalente alla MRHD in mg/m²).

Uno studio sullo sviluppo peri- e post-natale è stato condotto su ratti con dosi di levetiracetam di 70, 350, 1800 mg/kg/die. Il NOAEL è stato ≥ 1800 mg/kg/die per le femmine F0 e per la sopravvivenza, la crescita e lo sviluppo della generazione F1 fino allo svezzamento (6 volte la MRHD in base ai mg/m²).

Studi in ratti e cani, nell'animale neonato e giovane, hanno dimostrato che non si manifestano effetti avversi in alcuno degli end-point standard di sviluppo o di maturazione a dosi fino a 1800 mg/kg/die (6 - 17 volte la MRHD in mg/m²).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

COMPRESSE

Nucleo della compressa:

Amido di mais
Silice colloidale anidra (E551)
Povidone (K-30) (E1201)
Talco (E553b)
Magnesio stearato

Film di Rivestimento

Ipromellosa 3 cp e 6 cp (E464) (per le compresse rivestite con film da 250 mg, 500 mg e 750 mg)
Ipromellosa 5 cp (E464) (per le compresse rivestite con film da 1000 mg)
Titanio diossido (E171)
Macrogol 4000 (per le compresse rivestite con film da 250 mg, 500 mg e 750 mg)
Macrogol 400 (per le compresse rivestite con film da 1000 mg)
Indigotina lacca d'alluminio (E132) (per le compresse rivestite con film da 250 mg e 750 mg)
Ossido di ferro giallo (E172) (per le compresse rivestite con film da 500 mg)
Giallo tramonto lacca d'alluminio (E110) (per le compresse rivestite con film da 750 mg)
Ossido di ferro rosso (E172) (per le compresse rivestite con film da 750 mg)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Levetiracetam Pfizer compresse rivestite con film è confezionato in blister di PVC/PE/PVdC – foglio di alluminio o in flaconi HDPE con tappo in polipropilene.

Confezioni:

250 mg compresse rivestite con film

Blister: 10, 20, 30, 50, 60, 100 e 200 compresse rivestite con film
Flacone HDPE: 30 e 500 compresse rivestite con film

500 mg, 750 mg e 1000 mg compresse rivestite con film

Blister: 10, 30, 50, 60, 100 e 200 compresse rivestite con film

Flacone HDPE: 30 e 500 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo, 71
04100 - Latina

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 041074016/M - "250 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041074028/M - "250 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041074042/M - "250 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041074055/M - "250 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041074067/M - "250 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041074079/M - "250 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041074081/M - "250 mg compresse rivestite con film" 200 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041074093/M - "500 mg compresse rivestite con film" 200 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041074105/M - "500 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041074117/M - "500 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041074129/M - "500 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041074131/M - "500 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041074143/M - "500 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041074156/M - "750 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041074168/M - "750 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041074170/M - "750 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041074182/M - "750 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041074194/M - "750 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041074206/M - "750 mg compresse rivestite con film" 200 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041074218/M - "1000 mg compresse rivestite con film" 200 compresse in blister
PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041074220/M - "1000 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister
PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041074232/M - "1000 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041074244/M - "1000 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041074257/M - "1000 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041074269/M - "1000 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al
AIC n. 041074271/M - "1000 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in flacone HDPE
AIC n. 041074283/M - "1000 mg compresse rivestite con film" 500 compresse in flacone HDPE
AIC n. 041074295/M - "750 mg compresse rivestite con film" 500 compresse in flacone HDPE
AIC n. 041074307/M - "750 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in flacone HDPE
AIC n. 041074319/M - "500 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in flacone HDPE
AIC n. 041074321/M - "500 mg compresse rivestite con film" 500 compresse in flacone HDPE
AIC n. 041074333/M - "250 mg compresse rivestite con film" 500 compresse in flacone HDPE
AIC n. 041074345/M - "250 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in flacone HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione 11/08/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

08/2012

Agenzia Italiana del Farmaco