

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GRIFOXINA, 500 mg compresse rivestite con film

GRIFOXINA, 1000 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 500 mg di levetiracetam

Ogni compressa rivestita con film contiene 1000 mg di levetiracetam

### 3. FORMA FARMACEUTICA

GRIFOXINA 500 mg sono compresse gialle rivestite con film di forma oblunga con una linea di incisione su di un lato e con inciso "500" sull'altro lato

GRIFOXINA 1000 mg sono compresse bianche rivestite con film, di forma oblunga con una linea di incisione su di un lato e con inciso "1000" sull'altro lato

**La linea di incisione serve solamente a facilitare la rottura della compressa per facilitarne la deglutizione e non per dividerla in dosi uguali.**

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

GRIFOXINA è indicato come 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.

GRIFOXINA è indicato quale terapia aggiuntiva:

- nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza secondaria generalizzazione negli adulti
- 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

*Monoterapia per adulti ed adolescenti a partire dai 16 anni di età*

La dose iniziale raccomandata è di 250 mg due volte al giorno che dovrebbe essere incrementata fino ad una dose terapeutica 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 1500 mg due volte al giorno.

*Terapia aggiuntiva per adulti ( $\geq 18$  anni) ed adolescenti (dai 12 a 17 anni) del peso di 50 kg o superiore*

La dose 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 ad 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 fino a quattro settimane.

Il medico deve prescrivere la forma farmaceutica e il dosaggio più appropriati in base al peso e alla posologia.

Dose raccomandata per adolescenti di 50 kg o di peso superiore:

<i>Peso</i>	<i>Dose iniziale: 10 mg/kg due volte al giorno</i>	<i>Dose massima: 30 mg/kg due volte al giorno</i>
Da 50 kg <sup>(1)</sup>	500 mg due volte al giorno	1.500 mg due volte al giorno

<sup>(1)</sup> La dose in adolescenti di 50 kg o di peso superiore è la stessa degli adulti.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani (dai 65 anni in poi)*

Si raccomanda un aggiustamento della posologia nei pazienti anziani con ridotta funzionalità renale (vedere "Insufficienza renale" più sotto).

#### *Insufficienza 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 del paziente (CLcr) in ml/min. La CLcr in ml/min può essere calcolata dalla determinazione della creatinina sierica (mg/dl) utilizzando, per adulti ed adolescenti di peso superiore o uguale a 50 kg, la seguente formula:

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

Inoltre, 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 alterata

<i>Gruppo</i>	<i>Clearance della creatinina (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)</i>	<i>Dose e numero di Somministrazioni</i>
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 <sup>(1)</sup>	-	da 500 a 1.000 mg una volta al dì <sup>(2)</sup>

(1) Una dose di carico pari a 750 mg è raccomandata nel primo giorno di trattamento con levetiracetam. (2) Dopo la dialisi si raccomanda una dose supplementare compresa tra 250 e 500 mg.

### *Insufficienza epatica*

Non è richiesto adeguamento posologico nei pazienti con insufficienza epatica di grado da lieve a moderato. In pazienti con grave insufficienza epatica, la clearance della creatinina può far sottostimare il grado di insufficienza renale. Pertanto quando la clearance della creatinina è  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  si raccomanda una riduzione del 50 % della dose di mantenimento giornaliera.

### Modo di somministrazione

Le compresse devono essere somministrate per via orale, inghiottite con una sufficiente quantità di liquido e possono essere assunte con o senza cibo. La dose giornaliera va ripartita a metà in due somministrazioni.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad altri derivati pirrolidonici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Interruzione

In accordo con la pratica clinica corrente, se si deve interrompere il trattamento con GRIFOXINA si raccomanda una sospensione graduale (ad es. negli adulti e negli adolescenti di peso superiore a 50 kg: diminuzione di 500 mg due volte al giorno ad intervalli di tempo compresi tra due e quattro settimane)

#### Insufficienza renale

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

#### Suicidio

Casi di suicidio, tentato suicidio, ideazione e comportamento suicida sono stati riportati in pazienti trattati con antiepilettici (incluso levetiracetam). Una meta-analisi di studi randomizzati e controllati verso placebo, condotti con medicinali antiepilettici, ha mostrato un lieve incremento del rischio di ideazione e comportamento suicida. 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 suicida, e un trattamento appropriato deve essere preso in considerazione. I pazienti (e coloro che se ne prendono cura) devono essere avvisati che, nel caso in cui emergano segni di depressione e/o ideazione o comportamento suicida, è necessario consultare un medico.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Medicinali antiepilettici

I dati provenienti da studi clinici pre-marketing, condotti negli adulti, indicano che levetiracetam 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.

#### 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. E' prevedibile che altri medicinali escreti con secrezione

3

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 alcool

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

Non sono disponibili dati sulle interazioni di levetiracetam con alcool.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non sono disponibili dati adeguati sull'utilizzo di levetiracetam in donne gravide. Studi su animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto. GRIFOXINA non è raccomandato, se non strettamente necessario, durante la gravidanza e in donne in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi. 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 con latte materno non è raccomandato. Tuttavia, se il trattamento con levetiracetam si rendesse necessario durante l'allattamento, il rapporto rischio/beneficio del trattamento deve essere valutato, tenendo in considerazione l'importanza dell'allattamento con latte materno.

#### Fertilità

Non è stato rilevato alcun impatto sulla fertilità negli studi sugli animali (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati clinici; il rischio potenziale nell'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 azionare macchinari. I pazienti devono essere avvertiti di non

guidare o utilizzare macchinari finché non è accertato che la loro abilità ad eseguire queste attività non è influenzata.

Agenzia Italiana del Farmaco

#### 4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più frequentemente riportati sono stati rinofaringite, sonnolenza, cefalea, affaticamento e capogiro. Il profilo di sicurezza del levetiracetam è generalmente simile nell'ambito dei diversi gruppi di età (pazienti adulti e pediatrici) e delle indicazioni approvate nel trattamento dell'epilessia.

Gli effetti indesiderati segnalati nel corso di studi clinici (adulti, adolescenti e bambini) e nell'esperienza post-marketing sono elencati nella seguente tabella in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. La frequenza è così definita: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) e molto raro ( $< 1/10.000$ ).

Classificazione per sistemi ed organi (MedDRA)	Categoria di frequenza			
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Infezioni ed infestazioni	Rinofaringite			Infezione
Patologie del sistema emolinfopoietico			Trombocitopenia, leucopenia(1)	Pancitopenia, neutropenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia	Perdita di peso, aumento di peso	
Disturbi psichiatrici		Depressione, ostilità/aggressività, ansia, insonnia, nervosismo/irritabilità	Tentato suicidio, idea suicida, disturbo psicotico, comportamento anormale, allucinazioni, collera, stato confusionale, attacchi di panico, labilità emotiva/cambiamenti d'umore, agitazione	Suicidio, disturbo della personalità, pensiero anormale
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza, cefalea	Convulsione, disturbo dell'equilibrio, capogiro, letargia, tremore	Amnesia, deterioramento della memoria, coordinazione anormale/atassia, parestesia, alterazione dell'attenzione	Coreoatetosi, discinesia, ipercinesia
Patologie dell'occhio			Diplopia, visione offuscata	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigine		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse		
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale, diarrea, dispepsia, vomito, nausea		Pancreatite
Patologie epatobiliari			Test della funzionalità epatica anormali	Insufficienza epatica, epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash	Alopecia(1), eczema, prurito	Necrosi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Debolezza muscolare, mialgia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia/affaticamento		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Traumatismo	

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate (1)

Il rischio di anoressia è più elevato quando il topiramato è co-somministrato con levetiracetam. In numerosi casi di alopecia, è stata osservata guarigione dopo la sospensione del trattamento con levetiracetam. La soppressione del midollo osseo è stata identificata in alcuni casi di pancitopenia

## 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 può essere svuotato mediante lavanda gastrica o induzione del vomito. Non esiste un antidoto specifico per 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 pirrolidonico (S-enantiomero dell' $\alpha$ -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* ed *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  $\beta$ -carboline, delle correnti indotte da GABA e glicina. Studi *in vitro* hanno inoltre evidenziato che levetiracetam si lega ad uno specifico sito nel tessuto cerebrale dei roditori. Questo sito di legame è la proteina 2A della vescicola sinaptica, che si ritiene sia 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 e sicurezza clinica

*Terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza secondaria generalizzazione in adulti, adolescenti di peso superiore ai 50 Kg 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 una analisi globale, la percentuale di pazienti che ha ottenuto una riduzione della frequenza delle crisi ad esordio parziale per settimana, nel periodo di trattamento a dose stabile (12/14 settimane), uguale o superiore al 50% rispetto al basale, è stata di 27,7%, 31,6% e 41,3% dei pazienti trattati rispettivamente con 1000, 2000 o 3000 mg di levetiracetam e di 12,6% per i pazienti trattati con placebo.

*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. La 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 sono rimasti liberi 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.

*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 affetti da epilessia generalizzata idiopatica con crisi tonico-cloniche generalizzate primarie (PGTC), in differenti sindromi (epilessia mioclonica giovanile, epilessia giovanile da assenza, epilessia lattantile 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 ed adolescenti 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- ed inter-individuale. Non c'è modificazione della clearance dopo somministrazioni ripetute. Non c'è evidenza di alcuna rilevante variabilità circadiana e per sesso e razza. Il profilo farmacocinetico è comparabile nei volontari sani e nei pazienti con epilessia.

Dato il suo completo e lineare assorbimento, 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.

E' stata evidenziata negli adulti 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 compressa.

## Adulti e adolescenti

### Assorbimento

Levetiracetam è assorbito rapidamente dopo somministrazione orale. La biodisponibilità orale è prossima al 100%. Le concentrazioni al picco plasmatico (C<sub>max</sub>) sono raggiunte 1,3 ore dopo l'assunzione. Lo steady-state è raggiunto dopo due giorni di somministrazione di due dosi quotidiane. Le concentrazioni al picco plasmatico (C<sub>max</sub>) sono tipicamente di 31 e 43 µg/ml in seguito rispettivamente ad una singola dose di 1.000 mg ed 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 va 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, 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 primario è farmacologicamente inattivo.

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

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

*In vitro*, levetiracetam ed 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* ed 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 *vice versa*, 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 la via urinaria, responsabile in media dell'eliminazione del 95% della dose somministrata (approssimativamente il 93% della dose viene escreto 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 rispettivamente dell'eliminazione del 66 % e del 24 % della dose, nell'arco delle prime 48 ore. La clearance renale di levetiracetam e del suo metabolita primario 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 GRIFOXINA, 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).

## **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 delle variazioni epatiche, indici di 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/m<sup>2</sup> 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 base ai mg/m<sup>2</sup>) 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 base ai mg/m<sup>2</sup>).

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 generazione F1 per quanto riguarda la sopravvivenza, la crescita e lo sviluppo fino allo svezzamento (6 volte la MRHD in base ai mg/m<sup>2</sup>). 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 base ai mg/m<sup>2</sup>).

## Valutazione del rischio Ambientale

L'uso di GRIFOXINA in accordo alle informazioni sul prodotto non ha impatto critico a livello ambientale (vedi paragrafo 6.6)

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

**Nucleo:** povidone (K30), croscarmellosa sodica, polietilenglicole, silice colloidale anidra, magnesio stearato.

#### **Rivestimento:**

Le compresse da 500 mg sono rivestite con Opadry II giallo (85F32004) contenente alcool polivinilico parzialmente idrolizzato, titanio diossido (E171), polietilenglicole, talco, ferro ossido giallo (E172).

Le compresse da 1000 mg sono rivestite con Opadry II bianco (85F18422) contenente alcool polivinilico parzialmente idrolizzato, titanio diossido (E171), polietilenglicole, talco.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister PVC/Aclar-Al in scatole di cartone.

**GRIFOXINA 500 mg** compresse rivestite con film sono confezionate in blister di PVC/Aclar-Al da 60 compresse

**GRIFOXINA 1000 mg** compresse rivestite con film sono confezionate in blister di PVC/Aclar-Al da 30 compresse

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il prodotto non utilizzato o i residui del prodotto devono essere distrutti in conformità alla normativa locale

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

PIAM Farmaceutici S.p.A., Via padre G. Semeria, 5 – 16131 Genova

## **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

“500 mg compresse rivestite con film” 60 Compresse: AIC n° 041125016

“1000 mg compresse rivestite con film” 30 Compresse: AIC n° 041125028

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

11

18 Aprile 2013

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

18 Aprile 2013

Agenzia Italiana del Farmaco