

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Levetiracetam Mylan 100 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni ml contiene 100 mg di levetiracetam

Ogni fiala da 5 ml contiene 500 mg di levetiracetam

Eccipienti con effetti noti:

Ogni fiala contiene 19 mg di sodio

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Liquido chiaro, incolore.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Levetiracetam è indicato come monoterapia nel trattamento delle crisi convulsive a esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria negli adulti e adolescenti a partire dai 16 anni di età con epilessia di nuova diagnosi.

Levetiracetam è indicato quale terapia aggiuntiva

- nel trattamento delle crisi convulsive a esordio parziale con o senza secondaria generalizzazione in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 4 anni di età con epilessia
- nel trattamento delle crisi miocloniche in adulti e adolescenti a partire da 12 anni di età con epilessia mioclonica giovanile
- nel trattamento delle crisi convulsive tonico-cloniche generalizzate primarie in adulti e adolescenti a partire da 12 anni di età con epilessia idiopatica generalizzata.

Levetiracetam concentrato è un'alternativa per i pazienti quando non è temporaneamente possibile la somministrazione orale.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

##### Posologia

La terapia con levetiracetam può essere iniziata con la somministrazione endovenosa oppure orale.

Il passaggio dalla somministrazione orale a quella endovenosa o viceversa, può essere fatto direttamente senza titolazione. Devono essere mantenute la dose totale giornaliera e la frequenza di somministrazione.

##### *Monoterapia per adulti e adolescenti a partire da 16 anni di età*

La dose iniziale raccomandata è 250 mg due volte al giorno, da aumentare 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 in base della risposta clinica. La dose massima è 1500 mg due volte al giorno.

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

La dose terapeutica iniziale è 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 1500 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.

#### Durata del trattamento

Non c'è alcuna esperienza relativa alla somministrazione endovenosa di levetiracetam per un periodo superiore ai 4 giorni.

#### Interruzione

Se si deve interrompere il trattamento con levetiracetam 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; nella prima infanzia dopo i 6 mesi, nei bambini e negli adolescenti di peso inferiore a 50 kg: la diminuzione della dose non deve superare i 10 mg/kg due volte al giorno ogni due settimane).

#### **Popolazioni speciali**

*Anziani (da 65 anni in poi)*

Si raccomanda un aggiustamento della posologia nei pazienti anziani con funzionalità renale compromessa (vedere più avanti "C" *compromissione renale*).

#### *Compromissione renale*

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

Per i pazienti adulti, fare riferimento alla tabella seguente e modificare la dose 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 e adolescenti di peso superiore o uguale a 50 kg, la seguente formula:

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

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

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

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

<b>Gruppo</b>	<b>Clearance della creatinina (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dose e numero di somministrazioni</b>
Normale	> 80	Da 500 a 1.500 mg due volte al dì
Lieve	50-79	Da 500 a 1000 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 malattia renale allo stadio finale (ESRD) sottoposti a dialisi (1)	-	Da 500 a 1000 mg una volta al dì (2)

(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

Per bambini con ridotta funzionalità renale, la dose di levetiracetam deve essere adattata sulla base della funzionalità renale, perché la clearance del levetiracetam è correlata alla funzionalità renale. Questa raccomandazione si basa su uno studio condotto su pazienti adulti con funzionalità renale compromessa.

Nei giovani adolescenti e nei bambini, la CLcr, in ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, può essere stimata dalla determinazione della creatinina sierica (in mg/dl) utilizzando la seguente formula (formula di Schwartz):

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

$k_s = 0,55$  nei bambini di età inferiore a 13 anni e nelle femmine adolescenti;  $k_s = 0,7$  nei maschi adolescenti

Aggiustamento posologico per bambini e adolescenti di peso inferiore a 50 kg con compromissione della funzionalità renale

Gruppo	Clearance della creatinina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dose e numero di somministrazioni
		<i>Bambini da 4 anni di età e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg</i>
Normale	> 80	Da 10 a 30 mg/kg (da 0,10 a 0,30 ml/kg) due volte al giorno
Lieve	50-79	Da 10 a 20 mg/kg (da 0,10 a 0,20 ml/kg) due volte al giorno
Moderato	30-49	Da 5 a 15 mg/kg (da 0,05 a 0,15 ml/kg) due volte al giorno
Grave	< 30	Da 5 a 10 mg/kg (da 0,05 a 0,10 ml/kg) due volte al giorno
Pazienti con malattia renale allo stadio finale (ESRD) sottoposti a dialisi	-	Da 10 a 20 mg/kg (da 0,10 a 0,20 ml/kg) una volta al giorno (1) (2)

(1) Si raccomanda una dose di carico di 15 mg/kg (0,15 ml/kg) il primo giorno di trattamento con levetiracetam

(2)dopo la dialisi, si raccomanda una dose supplementare da 5 a 10 mg/kg (da 0,05 a 0,10 ml/kg)

#### Compromissione epatica

Non è necessario alcun adeguamento posologico nei pazienti con compromissione epatica di grado lieve o moderato. In pazienti con compromissione epatica severa, la

clearance della creatinina può far sottostimare il grado di insufficienza renale. Pertanto, quando la clearance della creatinina è < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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.

#### *Monoterapia*

Non sono state ancora stabilite la sicurezza e l'efficacia di levetiracetam somministrato in monoterapia nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 16 anni.

Non vi sono dati disponibili.

#### *Terapia aggiuntiva per bambini da 4 a 11 anni di età e adolescenti (da 12 a 17 anni) di peso inferiore ai 50 kg*

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 dose efficace più bassa.

La dose in bambini di 50 kg o più è uguale a quella degli adulti.

#### **Dose raccomandate per bambini ed adolescenti:**

<b>Peso</b>	<b>Dose iniziale: 10 mg/kg due volte al giorno</b>	<b>Dose massima: 30 mg/kg due volte al giorno</b>
15 kg <sup>(1)</sup>	150 mg due volte al giorno	450 mg due volte al giorno
20 kg <sup>(1)</sup>	200 mg due volte al giorno	600 mg due volte al giorno
25 kg	250 mg due volte al giorno	750 mg due volte al giorno
Da 50 kg <sup>(2)</sup>	500 mg due volte al giorno	1500 mg due volte al giorno

<sup>(1)</sup> i bambini del peso di 25 kg o inferiore devono preferibilmente iniziare il trattamento con levetiracetam 100 mg/ml soluzione orale

<sup>(2)</sup> la dose in bambini e adolescenti del peso di 50 kg o superiore è la stessa degli adulti

#### *Terapia aggiuntiva per la prima infanzia e per bambini al di sotto dei 4 anni*

La sicurezza e l'efficacia di Levetiracetam Mylan concentrato per soluzione per infusione in infanti e bambini di età inferiore ai 4 anni non sono state stabilite.

I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2 ma non può essere effettuata alcuna raccomandazione posologica.

#### **Modo di somministrazione:**

Levetiracetam Mylan concentrato è destinato soltanto all'uso endovenoso e la dose raccomandata deve essere diluita in almeno 100 ml di un diluente compatibile e somministrata per via endovenosa come infusione endovenosa di 15 minuti (vedere paragrafo 6.6).

### **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

### Compromissione renale

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

### Lesione renale acuta

L'uso di levetiracetam è stato molto raramente associato a lesione renale acuta, con un tempo d'insorgenza che varia da pochi giorni a diversi mesi.

### Conta delle cellule ematiche

Sono stati descritti rari casi di diminuita conta delle cellule ematiche (neutropenia, agranulocitosi, leucopenia, trombocitopenia e pancitopenia) in associazione con la somministrazione di levetiracetam, generalmente all'inizio del trattamento. Si consiglia un emocromo completo in pazienti che presentano debolezza accentuata, piressia, infezioni ricorrenti o disturbi della coagulazione (vedere paragrafo 4.8).

### Suicidio

Casi di suicidio, tentato suicidio, idea e comportamento suicida sono stati segnalati in pazienti trattati con antiepilettici (incluso levetiracetam). Una meta-analisi di studi randomizzati e controllati con placebo, condotti con medicinali antiepilettici, ha mostrato un lieve incremento del rischio di idea 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 idea e comportamento suicida, 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 compaiano segni di depressione e/o idea o comportamento suicida, è necessario consultare un medico.

### Popolazione pediatrica

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

### Eccipienti

Questo medicinale contiene 0,83 mmol (o 19 mg) di sodio per fiala (500 mg).

Questo medicinale contiene 2,5 mmol (o 57 mg) di sodio per singola dose massima (1500 mg). Questo deve essere tenuto in considerazione nei pazienti sottoposti a dieta iposodica.

## 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

### Medicinali antiepilettici

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

Come negli adulti, nei pazienti pediatrici 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 affetti da epilessia (da 4 a 17 anni) ha confermato che la terapia aggiuntiva con levetiracetam somministrato per via orale non aveva influenzato le concentrazioni sieriche allo stato stazionario 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 aggiustamento della dose.

#### Probenecid

Il 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.

#### Metotrexato

È stato riportato che la somministrazione concomitante di metotrexato e levetiracetam diminuisce la clearance del metotrexato, causando un aumento/prolungamento della concentrazione ematica del metotrexato a livelli potenzialmente tossici. I livelli ematici di metotrexato e di levetiracetam devono essere attentamente monitorati nei pazienti trattati con l'associazione dei due medicinali.

#### Contraccettivi orali e altre interazioni farmacocinetiche

Il levetiracetam 1000 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. Il levetiracetam 2000 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.

#### Alcool

Non sono disponibili dati sull'interazione di levetiracetam con alcool.

### **.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Dati post-marketing di diversi registri prospettici di gravidanza hanno documentato i risultati dell'esposizione a levetiracetam in monoterapia in più di 1000 donne durante il primo trimestre di gravidanza.

Nel complesso, questi dati non suggeriscono un sostanziale aumento del rischio di malformazioni congenite maggiori, sebbene un rischio teratogeno non possa essere completamente escluso. La terapia con più farmaci antiepilettici è associata ad un più alto rischio di malformazioni congenite rispetto alla monoterapia e pertanto la monoterapia deve essere presa in considerazione.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Levetiracetam non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi, a meno che non sia clinicamente necessario. Le alterazioni fisiologiche durante la gravidanza possono influenzare le concentrazioni 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. Pertanto, l'allattamento non è raccomandato. Tuttavia, se il trattamento con levetiracetam è 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 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**

Levetiracetam ha una influenza minima o moderata 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 sia stato accertato che la loro abilità ad eseguire queste attività non sia compromessa.

### **.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono state nasofaringiti, sonnolenza, mal di testa, affaticamento e capogiri. Il profilo degli eventi avversi di seguito presentato è basato sull'analisi dei dati accorpati degli studi clinici controllati con placebo, con tutte le indicazioni studiate, per un totale di 3.416 pazienti trattati con levetiracetam. Questi dati sono integrati con l'uso di levetiracetam in corrispondenti studi di estensione in aperto, così come con l'esperienza post-marketing. Il profilo di sicurezza di levetiracetam è generalmente simile nei diversi gruppi di età (adulti e pazienti pediatrici) e in base alle indicazioni approvate per epilessia. A causa della limitata esposizione al levetiracetam per uso endovenoso e dal momento che le formulazioni orali ed endovenosa sono bioequivalenti, le informazioni sulla sicurezza di levetiracetam endovenoso saranno basate sul levetiracetam per uso orale.

#### Elenco tabulare delle reazioni avverse



Le reazioni avverse segnalate nel corso di studi clinici (adulti, adolescenti, bambini e neonati > 1 mese) e nell'esperienza post-marketing sono elencate nella tabella seguente classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità e la loro frequenza è così definita: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ) e molto raro ( $< 1/10.000$ ).

MedDRA SOC	Categoria di frequenza			
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Infezioni, infestazioni	Nasofaringite			Infezione
Patologie del sistema emolinfopoietico			Trombocitopenia, leucopenia	Pancitopenia, neutropenia, agranulocitosi
Disturbi del sistema immunitario				Reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), ipersensibilità (incluso angioedema e anafilassi)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia	Aumento di peso, perdita di peso	Iponatremia
Disturbi psichiatrici		Depressione, ostilità/aggressione, ansia, insonnia, nervosismo/irritabilità	Tentativi di suicidio, ideazioni suicidarie, disturbi psicotici, comportamento anomalo, allucinazioni, rabbia, stato confusionale, attacchi di panico, labilità affettiva/sbalzi d'umore, agitazione	Suicidio, disturbi della personalità, pensieri anomali



Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza, mal di testa	Convulsioni, disturbi dell'equilibrio, capogiri, sonnolenza, tremori	Amnesia, compromissione della memoria, coordinazione anormale / atassia, parestesie, disturbi dell'attenzione	Coreoatetosi, discinesia, ipercinesia
Patologie dell'occhio			Diplopia, visione offuscata	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse		
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale, diarrea, dispepsia, vomito, nausea		Pancreatiti
Patologie epatobiliari			Test sulla funzionalità epatica anomali	Insufficienza epatica, epatiti
Patologie renali e urinarie				Lesione renale acuta
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea	Alopecia, eczema, prurito	Necrosi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Debolezza muscolare, mialgia	Rabdomiolisi e creatinfosfochinasi ematica aumentata*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di		Astenia/affaticamento		

somministrazione				
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Lesioni accidentali	

\* La prevalenza è significativamente più elevata nei pazienti giapponesi rispetto ai pazienti non giapponesi.

Raramente dopo la somministrazione di levetiracetam sono stati osservati casi di encefalopatia. Questi effetti indesiderati si sono verificati in genere all'inizio del trattamento (da pochi giorni a qualche mese) e sono risultati reversibili dopo l'interruzione del trattamento.

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

Il rischio di anoressia è più elevato quando assieme al levetiracetam viene somministrato il topiramato. In numerosi casi di alopecia, è stata osservata guarigione dopo la sospensione del trattamento con levetiracetam.

In alcuni dei casi di pancitopenia è stata identificata la soppressione del midollo osseo.

### Popolazione pediatrica

In pazienti di età compresa tra 1 mese e meno di 4 anni, un totale di 190 pazienti è stato trattato con levetiracetam in studi controllati con placebo ed in studi di estensione in aperto. Sessanta di questi pazienti sono stati trattati con levetiracetam in studi controllati con placebo. In pazienti di età compresa tra 4 e 16 anni, un totale di 645 pazienti è stato trattato con levetiracetam in studi controllati con placebo ed in studi di estensione in aperto. 233 di questi pazienti sono stati trattati con levetiracetam in studi controllati con placebo. In entrambi questi intervalli di età pediatrica, questi dati sono integrati con l'esperienza post marketing relativa all'uso di levetiracetam.

Inoltre, 101 infanti di età inferiore ai 12 mesi sono stati sottoposti ad uno studio sulla sicurezza post autorizzazione. Nessun nuovo problema di sicurezza per il levetiracetam è stato identificato per gli infanti di età inferiore a 12 mesi con epilessia.

Il profilo di reazioni avverse del levetiracetam è generalmente simile nell'ambito dei diversi gruppi di età ed delle indicazioni approvate nel trattamento dell'epilessia. Negli studi clinici controllati con placebo, i risultati sulla sicurezza nei pazienti pediatrici sono stati coerenti con il profilo di sicurezza di levetiracetam negli adulti, ad eccezione delle reazioni avverse comportamentali e psichiatriche che sono state più comuni nei bambini rispetto agli adulti. Nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 4 e 16 anni, sono stati segnalati più frequentemente che in altri gruppi di età o nel profilo di sicurezza complessivo vomito (molto comune, 11,2%), agitazione (comune, 3,4%), sbalzi di umore (comune, 2,1%), labilità affettiva (comune, 1,7%), aggressività (comune, 8,2%), comportamento anormale (comune, 5,6%) e letargia (comune, 3,9%). In infanti e bambini di età compresa tra 1 mese e

meno di 4anni, sono state segnalate più frequentemente che in altri gruppi di età o nel profilo di sicurezza complessivo irritabilità (molto comune, 11,7%) e coordinazione anormale (comune, 3,3%).

Uno studio di sicurezza sui pazienti pediatrici, condotto secondo un disegno di non inferiorità, in doppio cieco e controllato con placebo, ha valutato gli effetti cognitivi e neuro-psicologici di levetiracetam in bambini da 4 a 16 anni di età con crisi convulsive a esordio parziale. Il levetiracetam si è dimostrato non differente (non inferiore) rispetto al placebo per quanto riguarda la modifica rispetto al basale nel punteggio ottenuto ai test "Attenzione e Memoria" della scala di 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, in media, un peggioramento delle loro funzioni comportamentali ed emozionali; in particolare, le valutazioni dell'aggressività nei comportamenti non sono peggiorate rispetto al basale.

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

[www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa)

## **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

Non esiste un antidoto specifico per levetiracetam. Il trattamento del sovradosaggio 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.

Il principio attivo, levetiracetam, è un derivato pirrolidonic (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 delucidato. 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 depositi intraneuronali. Inoltre, il farmaco 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. Il 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

Il levetiracetam induce un'azione di protezione nei confronti delle crisi epilettiche 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, un'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 convulsive a esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in adulti, adolescenti, 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 una 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% per i pazienti trattati con placebo.

### *Popolazione pediatrica*

L'efficacia di levetiracetam nei pazienti pediatrici (dai 4 ai 16 anni di età) è stata dimostrata in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, che ha incluso 198 pazienti ed 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 convulsive a esordio parziale per settimana uguale o superiore al 50%. Con il trattamento continuato a lungo termine, l'11,4% dei pazienti è rimasto libero da crisi per almeno 6 mesi e il 7,2% è rimasto libero da crisi per almeno 1 anno.

35 infanti di età inferiore ad un anno, dei quali solo 13 di età inferiore ai 6 mesi, con crisi ad esordio parziale sono stati sottoposti a studi clinici controllati con placebo.

*Monoterapia nel trattamento delle crisi convulsive a esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in pazienti a partire da 16 anni di età con epilessia di nuova diagnosi.*

L'efficacia del levetiracetam in monoterapia è stata dimostrata in uno studio comparativo di noninferiorità 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% (IC 95%:-7,8 8,2). Più della 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 rifletteva 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 da 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 e oltre, 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 rimasto libero da crisi miocloniche per almeno 6 mesi ed il 21,0% dei pazienti è rimasto libero da crisi miocloniche per almeno 1 anno.

*Terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie in adulti e adolescenti a partire da 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 rimasto 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

Il profilo farmacocinetico è stato descritto a seguito della somministrazione orale. Una singola dose di 1500 mg di levetiracetam diluita in 100 ml di un diluente compatibile ed infusa endovena nell'arco di 15 minuti è bioequivalente a 1500 mg di levetiracetam assunti per via orale somministrati in forma di tre compresse da 500 mg.

È stata valutata la somministrazione endovenosa di dosi fino a 4000 mg diluite in 100 ml di una soluzione allo 0,9 % di cloruro di sodio infuse nell'arco di 15 minuti e di dosi fino a 2500 mg diluite in 100 ml di una soluzione allo 0,9 % di cloruro di sodio infuse nell'arco di 5 minuti. I profili di farmacocinetica e di sicurezza non hanno identificato nessuna implicazione riguardante la sicurezza.

Il 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. Il profilo farmacocinetico di levetiracetam indipendente dal tempo è stato confermato a seguito della infusione endovenosa di 1.500 mg per 4 giorni con un dosaggio due volte al giorno.

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.

### Adulti e adolescenti

#### *Distribuzione:*

Il picco di concentrazione plasmatica (C<sub>max</sub>) osservato in 17 soggetti a seguito di una dose endovenosa singola di 1500 mg infusa nell'arco di 15 minuti è stato di 51 ± 19 mcg/mL (media aritmetica ± deviazione standard).

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 del levetiracetam va approssimativamente da 0,5 a 0,7 l/kg, ed è un valore prossimo al volume di acqua corporea totale.

### Biotrasformazione

Il 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 erano responsabili soltanto dello 0,6% della dose.

*In vivo* non sono state evidenziate interconversioni enantiomeriche né per il 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, il levetiracetam non influenza la glucuronazione *in vitro* dell'acido valproico.

In colture di epatociti umani, il levetiracetam ha avuto un effetto minimo o nullo su CYP1A2, SULT1E1 o UGT1A1. Il 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 viceversa, è improbabile.

### Eliminazione

L'emivita plasmatica negli adulti è di  $7 \pm 1$  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 è stato escreto entro 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 di ucb L057 è rispettivamente di 0,6 e 4,2 ml/min/kg, indicando che il 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).

### Compromissione renale

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

Nei soggetti adulti affetti da anuria con malattia 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 del levetiracetam rimossa era del 51% nel corso di una tipica seduta dialitica di 4 ore.

### Compromissione epatica

In soggetti con insufficienza epatica lieve e moderata non è stata rilevata alcuna modificazione significativa della clearance del levetiracetam. Nella maggioranza dei soggetti con compromissione epatica severa, la clearance del levetiracetam è stata ridotta di oltre il 50% a causa della compromissione renale concomitante (vedere paragrafo 4.2).

### Popolazione pediatrica

#### Bambini (dai 4 ai 12 anni)

Non sono state eseguite indagini sulla farmacocinetica nei pazienti pediatrici a seguito di somministrazione endovenosa. Comunque, sulla base delle caratteristiche farmacocinetiche del levetiracetam, delle farmacocinetiche negli adulti a seguito di somministrazione endovenosa e delle farmacocinetiche nei bambini dopo somministrazione orale, ci si attende che l'esposizione (AUC) al levetiracetam nei pazienti pediatrici di età compresa tra 4 e 12 anni sia simile a seguito di somministrazione endovenosa e orale.

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 per dosi ripetute (da 20 a 60 mg/kg/die) in bambini epilettici (da 4 a 12 anni), il levetiracetam è stato rapidamente assorbito. Il picco di concentrazione plasmatica è stato osservato a 0,5 - 1,0 ora dalla somministrazione. 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.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Gli effetti indesiderati 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 state variazioni epatiche come indice di una risposta adattativa, quali aumento ponderale ed ipertrofia centrolobulare, infiltrazione adiposa ed innalzamento degli enzimi epatici nel plasma.

Nel ratto non si sono osservate reazioni avverse sulla fertilità maschile e femminile o sulla capacità riproduttiva a dosi fino a 1800 mg/kg/die (6 volte la dose massima giornaliera raccomandata nell'uomo -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 embriofetale (EFD: *Embryo-Fetal Development*) sono stati condotti nel ratto 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 le femmine di ratto gravide (12 volte la MRHD in base ai mg/m<sup>2</sup>) e 1200 mg/kg/die per i feti.

Quattro studi sullo sviluppo embriofetale sono stati condotti sul coniglio 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 madri 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 postnatale è stato condotto sul ratto con dosi di levetiracetam di 70, 350 e 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, l'accrescimento e lo sviluppo fino allo svezzamento (6 volte la MRHD in base ai mg/m<sup>2</sup>).

Studi nel ratto e nel cane, nell'animale neonato e giovane, hanno dimostrato che non si manifestano effetti indesiderati in alcuno degli endpoint 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>).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Lista degli eccipienti**

Sodio acetato, acido acetico glaciale, sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

Sodio cloruro, sodio acetato triidrato, idrossido di sodio, acido acetico glaciale, acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali eccetto quelli menzionati al paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo la diluizione. Se non è utilizzato immediatamente, il tempo di conservazione durante l'uso e le condizioni precedenti all'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero essere superiori alle 24 ore tra 2 e 8°C, a meno che la diluizione sia stata eseguita in condizioni di asepsi controllate e validate.

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto della confezione**

Levetiracetam Mylan concentrato per soluzione per infusione è confezionato in fiale di vetro (tipo I) con punto di rottura sul collo della fiala (un unico punto di rottura). Ogni fiala contiene 5 ml di concentrato per soluzione per infusione. Le fiale sono confezionate in astucci da 1, 5, 10 o 20 fiale.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Vedere la tabella 1 per la preparazione e la somministrazione raccomandate di Levetiracetam Mylan concentrato per soluzione per infusione per ottenere una dose totale giornaliera di 500 mg, 1.000 mg, 2.000 mg o 3000 mg in due dosi separate.

Tabella 1: preparazione e somministrazione di Levetiracetam Mylan concentrato per soluzione per infusione:

Dose	Volume prelevato	Volume di diluente	Tempo di infusione	Frequenza di somministrazione	Dose giornaliera totale
250 mg	2,5 ml (mezza fiala da 5 ml)	100 ml	15 minuti	2 volte al giorno	500 mg/giorno
500 mg	5 ml (una fiala da 5 ml)	100 ml	15 minuti	2 volte al giorno	1000 mg/giorno
1.000 mg	10 ml (due fiale da 5 ml)	100 ml	15 minuti	2 volte al giorno	2000 mg/giorno
1500 mg	15 ml (tre fiale da 5 ml)	100 ml	15 minuti	2 volte al giorno	3000 mg/giorno

Questo medicinale è esclusivamente monouso, la soluzione non utilizzata deve essere eliminata

Levetiracetam Mylan concentrato per soluzione per infusione è risultato compatibile dal punto di vista fisico e chimicamente stabile per almeno 24 ore quando mescolato con i seguenti diluenti e conservato in sacche in poliolefine a temperatura ambiente controllata di 15-25°C.

*Diluenti:*

sodio cloruro 9 mg/ml (0.9%) soluzione per iniezione

glucosio 50 mg/ml (5%) preparazione iniettabile.

Il medicinale con presenza di particelle o scolorimento non deve essere utilizzato.

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

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE PER L'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan SpA  
Via Vittor Pisani 20  
20124 Milano, Italia

## 8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE PER L'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"100 mg/ml concentrato per soluzione per infusione" 1 fiala vetro da 5 ml  
AIC n. 040850012

"100 mg/ml concentrato per soluzione per infusione" 5 fiale vetro da 5 ml  
AIC n. 040850024

"100 mg/ml concentrato per soluzione per infusione" 10 fiale vetro da 5 ml  
AIC n. 040850036

"100 mg/ml concentrato per soluzione per infusione" 20 fiale vetro da 5 ml  
AIC n. 040850048

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

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco