

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levetiracetam Dr. Reddy's 500 mg compresse rivestite con film  
Levetiracetam Dr. Reddy's 1000 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 500 mg /1000 mg di levetiracetam

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse di colore giallo, rivestite con film, a forma di capsula, biconvesse, con inciso "LVC" su di un lato e "500" sull'altro lato, "5" e "00" separati da una linea di bisezione. La compressa può essere divisa in due metà uguali.

Compresse di colore bianco, rivestite con film, a forma di capsula, biconvesse, con inciso "LVC" su di un lato e "1000" sull'altro lato, "10" e "00" separati da una linea di bisezione. La compressa può essere divisa in due metà uguali.

### 4 INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Levetiracetam Dr. Reddy's è indicato come 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.

Levetiracetam Dr. Reddy's è indicato quale terapia aggiuntiva:

- nel trattamento delle crisi a esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in adulti, bambini ed lattanti a partire da 1 mese 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.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Il medico deve prescrivere la forma farmaceutica, la presentazione e la dose più appropriate in base al peso e alla posologia. Deve essere usata una soluzione orale per dosi al di sotto di 250 mg e per pazienti che non sono in grado di deglutire le compresse.

*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 sulla base della risposta clinica. La dose massima è di 1500 mg due volte al giorno.

*Terapia aggiuntiva negli adulti ( $\geq 18$  anni) e adolescenti (da 12 a 17 anni) di 50 kg o di peso superiore*

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 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.

### Popolazioni speciali

*Anziani (dai 65 anni in poi)*

Si raccomanda un aggiustamento della posologia nei pazienti anziani con ridotta funzionalità renale (vedere “Pazienti con compromissione renale” più sotto).

*Pazienti con compromissione 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 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:

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

*Aggiustamento posologico per pazienti adulti ed adolescenti con peso maggiore di 50 kg, con ridotta funzionalità renale*

Gruppo	Clearance della creatinina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dose e numero di somministrazioni
Normale	> 80	da 500 a 1500 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 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 i bambini con funzionalità renale compromessa, 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 con pazienti adulti con ridotta funzionalità renale.

La CL<sub>Cr</sub> in ml/min/1.73 m<sup>2</sup> può essere calcolata in giovani adolescenti, bambini e nei lattanti, dalla determinazione della creatinina sierica (mg/dl) utilizzando la seguente formula (formula di Schwartz):

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

K<sub>s</sub> = 0,45 in infanti a termine e fino ad un anno di età; k<sub>s</sub> = 0,55 in bambini minori di 13 anni, k<sub>s</sub> = 0,7 in adolescenti maschi.

*Aggiustamento posologico per lattanti, bambini ed adolescenti con peso minore di 50 kg, con ridotta funzionalità renale*

Gruppo	Clearance della creatinina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dosaggio e frequenza(1)	
		Lattanti da 1 a meno di 6 mesi	Prima infanzia da 6 a 23 mesi, bambini e adolescenti con peso < di 50 kg
Normale	> 80	Da 7 a 21 mg/kg (0,07 – 0,21 ml/kg) 2 volte al giorno	Da 10 a 30 mg/kg (0,10-0,30 ml/kg) 2 volte al giorno
Lieve	50 - 79	Da 7 a 14 mg/kg (0,07 – 0,14 ml/kg) 2 volte al giorno	Da 10 a 20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) 2 volte al giorno
Moderata	30 - 49	Da 3,5 a 10,5 mg/kg (0,035 – 0,105 ml/kg) 2 volte al giorno	Da 5 a 15 mg/kg (0,05-0,15 ml/kg) 2 volte al giorno
Grave	< 30	Da 3,5 a 7 mg/kg (0,035 – 0,07 ml/kg) 2 volte al giorno	Da 5 a 10 mg/kg (0,05-0,10 ml/kg) 2 volte al giorno
Pazienti con insufficienza renale	-	Da 7 a 14 mg/kg (0,07 – 0,14 ml/kg) 1	Da 10 a 20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) una

allo stadio finale sottoposti a dialisi		volta al giorno (2) (4)	volta al giorno (3) (5)
---	--	-------------------------	-------------------------

(1) Deve essere usata una soluzione orale per dosi al di sotto di 250 mg e per pazienti che non sono in grado di deglutire le compresse.

(2) Una dose di carico pari a 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) è raccomandata nel primo giorno di trattamento con levetiracetam

(3) Una dose di carico pari a 15 mg/kg (0,15 ml/kg) è raccomandata nel primo giorno di trattamento con levetiracetam

(4) Dopo la dialisi si raccomanda una dose supplementare da 3,5 a 7 mg/kg (0,035 – 0,07 ml/kg)

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

### *Compromissione epatica*

Non è richiesto adeguamento posologico nei pazienti con compromissione 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 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 la dose più appropriate in base al peso e alla posologia.

La formulazione in compresse non è adatta all'uso nella prima infanzia e nei bambini di età inferiore a 6 anni. La formulazione più indicata per l'uso in questa popolazione di pazienti è una soluzione orale di levetiracetam. Inoltre, i dosaggi disponibili per le compresse non sono indicati per il trattamento iniziale dei bambini di peso inferiore a 25 kg, dei pazienti incapaci di deglutire le compresse o per la somministrazione di dosi inferiori a 250 mg. In tutti questi casi deve essere utilizzata una soluzione orale di levetiracetam.

### *Monoterapia*

Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di Levetiracetam Dr. Reddy's somministrato in monoterapia nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 16 anni. Non vi sono dati disponibili.

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

Una soluzione orale di levetiracetam è la formulazione più indicata nella prima infanzia e nei bambini di età inferiore a 6 anni

La dose terapeutica iniziale è 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 50 kg o più è la stessa degli adulti.

Dose raccomandata nella prima infanzia a partire da 6 mesi di età, nei bambini e negli adolescenti:

Peso	Dose iniziale: 10 mg/kg due volte al giorno	Dose massima: 30 mg/kg due volte al giorno
6 kg <sup>1</sup>	60 mg (0,6 ml) due volte al giorno	180 mg (1,8 ml) due volte al giorno
10 kg <sup>1</sup>	100 mg (1 ml) due volte al giorno	300 mg (3 ml) due volte al giorno
15 kg <sup>1</sup>	150 mg (1,5 ml) due volte al giorno	450 mg (4,5 ml) due volte al giorno
20 kg <sup>1</sup>	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 <sup>2</sup>	500 mg due volte al giorno	1500 mg due volte al giorno

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

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

*Terapia aggiuntiva per lattanti da 1 mese a meno di 6 mesi di età*

La formulazione in compresse non è adatta per l'uso in infanti minori di 6 mesi. La soluzione orale è la formulazione da usare nei lattanti.

#### Modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film devono essere somministrate per via orale, deglutite con una sufficiente quantità d'acqua e possono essere assunte con o senza cibo. La dose giornaliera va ripartita in due somministrazioni uguali.

#### **4.3. Controindicazioni**

Ipersensibilità alla sostanza attiva o ad altri derivati pirrolidonici o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

#### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Interruzione

In accordo con la pratica clinica corrente, se si deve interrompere il trattamento con Levetiracetam Dr. Reddy's 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; nei lattanti (di età inferiore a 6 mesi): la diminuzione della dose non deve superare i 7 mg/kg due volte al giorno ogni due settimane).

##### Insufficienza renale

La somministrazione di Levetiracetam Dr. Reddy's 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, idea e comportamento suicida sono stati riportati in pazienti trattati con antiepilettici (incluso levetiracetam). Una meta-analisi di studi randomizzati e controllati con placebo, condotti con 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 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

La formulazione in compresse non è adatta per l'uso in infanti con meno di 6 mesi di età. Dai dati disponibili nei bambini non si evince una influenza sulla crescita e sulla pubertà. Tuttavia, non sono noti gli effetti a lungo termine sull'apprendimento, l'intelligenza, la crescita, la funzione endocrina, la pubertà e sul potenziale riproduttivo nei bambini.

La sicurezza e l'efficacia del levetiracetam non sono state adeguatamente valutate nei bambini di età inferiore ad 1 anno con epilessia. Negli studi clinici, sono stati esposti al medicinale solo 35 bambini di età inferiore ad 1 anno con crisi parziali, di cui solo 13 erano di età inferiore a 6 mesi.

## **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 di levetiracetam.

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 ed 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 adattamento 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. È prevedibile che

altri medicinali escreti con 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 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. 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.

#### Antiacidi

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

#### Cibo e alcool

L'entità dell'assorbimento di levetiracetam non è stata modificata dal cibo, ma la velocità di assorbimento era lievemente ridotta.

Non sono disponibili dati sulle interazioni di levetiracetam con alcool.

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

#### Gravidanza

I dati relativi all'uso di levetiracetam in donne gravidanza non sono adeguati. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Levetiracetam Dr. Reddy's non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non fanno uso di contraccettivi, a meno che non sia strettamente necessario.

Come per altri medicinali antiepilettici, 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 umano. Pertanto, l'allattamento non è raccomandato. Tuttavia, se il trattamento con levetiracetam fosse 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 per gli esseri umani non è noto.

### **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.

### **4.8. Effetti indesiderati**

#### Sommario del profilo di sicurezza

I dati globali di sicurezza provenienti da studi clinici condotti con le formulazioni orali del levetiracetam in pazienti adulti con crisi parziali hanno evidenziato che il 46,4% dei pazienti nel gruppo levetiracetam ed 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 del 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 sono diminuite 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 ed adolescenti con crisi miocloniche (da 12 a 65 anni) 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 convulsive a esordio parziale (33,3% contro 46,4%).

Uno studio condotto su adulti e bambini (da 4 a 65 anni) affetti da epilessia idiopatica generalizzata con crisi convulsive 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 aumento della frequenza delle crisi superiore al 25% è stato segnalato nel 14% dei pazienti adulti e pediatrici (da 4 a 16 anni di età) con crisi parziali trattati con levetiracetam, mentre è stato riportato nel 26% e nel 21% dei pazienti, rispettivamente adulti e pediatrici, trattati con placebo.



Quando il levetiracetam è stato usato per il trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie in adulti e adolescenti con epilessia idiopatica generalizzata, non è stato osservato alcun effetto sulla frequenza delle assenze.

#### Elenco tabulare delle reazioni avverse

Gli effetti indesiderati segnalati nel corso di studi clinici (adulti, bambini e lattanti > 1 mese) e nell'esperienza post-marketing sono elencati nella tabella seguente per classificazione per sistemi e organi 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 ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), frequenza non nota (non può essere stimata in base ai dati disponibili). I dati disponibili dall'esperienza post-marketing non sono sufficienti ad avvalorare una stima della loro incidenza nella popolazione da trattare.

#### Infezioni ed infestazioni

Comune: infezione, rinofaringite.

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: trombocitopenia.

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

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: anoressia, aumento di peso.

Frequenza non nota: perdita di peso.

#### Disturbi psichiatrici

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

Frequenza non nota: comportamento anomalo, collera, ansia, confusione, allucinazioni, disturbi psicotici, suicidio, tentativo di suicidio e idea suicida.

#### Patologie del sistema nervoso

Molto comune: sonnolenza.

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

Frequenza non nota: parestesia, coreoatetosi, 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

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

Frequenza non nota: pancreatite.

### Patologie epatobiliari

Frequenza non nota: insufficienza epatica, epatite, prova di funzione epatica anormale.

### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eruzione cutanea, eczema, prurito.

Frequenza non nota: necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme ed 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 determinate reazioni avverse

Il rischio di anoressia è più elevato quando il topiramato è somministrato contemporaneamente al levetiracetam.

In parecchi casi di alopecia è stata osservata guarigione a seguito dell'interruzione della somministrazione di levetiracetam.

### Popolazione pediatrica

Uno studio condotto in pazienti pediatrici (da 4 a 16 anni) con crisi convulsive a esordio parziale 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 appartenenti al gruppo levetiracetam e nell'1,0% dei pazienti del 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 meno di 4 anni) con crisi convulsive a esordio parziale, ha mostrato che il 21,7% dei pazienti nel gruppo levetiracetam e il 7,1% dei pazienti nel gruppo placebo ha manifestato reazioni avverse. Nessuna reazione avversa seria è comparsa nei pazienti dei due gruppi. Durante il follow-up a lungo termine dello studio N01148 le reazioni avverse correlate con il trattamento insorte con maggior frequenza nel gruppo con età da 1 mese a < 4 anni, erano: irritabilità (7,9%), convulsioni (7,2%), sonnolenza (6,6%), iperattività psicomotoria (3,3%), disturbi del sonno (3,3%) ed aggressività (3,3%). I risultati della sicurezza nei pazienti pediatrici sono coerenti con il profilo di sicurezza del levetiracetam in bambini con età da 4 a 16 anni.

Uno studio pediatrico sulla sicurezza, in doppio cieco, controllato con placebo, basato su di un disegno di “non inferiorità” ha valutato gli effetti cognitivi e neuropsicologici del levetiracetam in bambini da 4 a 16 anni con crisi convulsive a esordio parziale. Si è concluso che il levetiracetam non era diverso (non inferiore) rispetto al placebo per quanto riguarda la variazione rispetto al basale del Leiter-R Attention and Memory e del Memory Screen Composite score nella popolazione “per protocol”. I risultati relativi alla funzionalità comportamentale ed emozionale indicavano un peggioramento nei pazienti trattati con levetiracetam per quanto riguarda il comportamento aggressivo misurato in modo standardizzato e sistematico usando uno strumento validato (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Tuttavia, i soggetti trattati con levetiracetam in uno studio di follow-up a lungo termine in aperto non hanno presentato in generale un peggioramento della loro funzionalità comportamentale ed emozionale, in particolare le misurazioni del comportamento aggressivo 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 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, il 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 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 dalla crisi 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 clinica e sicurezza

*Terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi a esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in adulti, adolescenti, bambini e lattanti a partire dai 1 mese 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 a esordio parziale 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% nei 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 (da 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.

Nei pazienti pediatrici (da 1 mese a meno di 4 anni di età), l'efficacia del levetiracetam è stata dimostrata in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, che ha incluso 116 pazienti con una durata del trattamento di 5 giorni. In questo studio erano prescritte ai pazienti dosi di 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg o 50 mg/kg al giorno di soluzione orale secondo uno schema di titolazione basato sulla loro età. In questo studio è stata usata una dose da 20 mg/kg/die a 40 mg/kg/die per i lattanti da un mese a meno di 6 mesi e da 25 mg/kg/die a 50 mg/kg/die nella prima infanzia e in bambini da 6 mesi a meno di 4 anni. La dose totale era suddivisa in 2 somministrazioni/die.

La misura primaria dell'efficacia era la percentuale di "responder" (% dei pazienti con 50% di riduzione rispetto al basale della frequenza media delle crisi parziali giornaliere) valutata da un lettore centralizzato in cieco che usava un video EEG di 48 ore. L'analisi dell'efficacia includeva 109 pazienti che avevano almeno 24 ore di video EEG sia nel periodo basale sia in quello di valutazione. Il 43,6% dei pazienti trattati con levetiracetam ed il 19,6% di quelli trattati con placebo era considerato "responder". I risultati sono coerenti nei diversi gruppi di età. Con il trattamento continuato a lungo termine, l'8,6% dei pazienti è rimasto libero da crisi per almeno 6 mesi e il 7,8% per almeno un anno.

*Monoterapia nel trattamento delle crisi convulsive a 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% (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 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 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 ed 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 rimasto libero da crisi tonico-cloniche per almeno 1 anno.

## **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

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. 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.

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 orale in soluzione).

### ***Adulti e adolescenti***

#### **Assorbimento**

Il 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 ad una singola dose di 1000 mg e a una dose di 1000 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 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 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 P<sub>450</sub> 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 glucuronazione *in vitro* dell'acido valproico.

In colture di epatociti umani, 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 Dr. Reddy's 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 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 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).

### **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 e grave si raccomanda pertanto di aggiustare la dose giornaliera di mantenimento di Levetiracetam Dr. Reddy's, 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.

### **Compromissione epatica**

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

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 da 0,5 a 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.

#### Lattanti e bambini (da 1 mese a 4 anni)

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).

Nelle analisi farmacocinetiche di popolazione condotte 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 apparente di distribuzione. Anche l'età ha un effetto su entrambi i parametri. Questo effetto è risultato pronunciato per i bambini più piccoli ed è diminuito con l'aumentare dell'età, fino a diventare trascurabile intorno ai 4 anni.

Nell'analisi farmacocinetica di entrambe le popolazioni vi era circa il 20% di aumento della clearance apparente del levetiracetam quando veniva somministrato insieme a un antiepilettico induttore enzimatico.

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

I dati non-clinici non rivelano rischi particolare per gli esseri umani 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 stati variazioni epatiche come indice di una risposta adattativa, quali aumento ponderale ed ipertrofia centrolobulare, infiltrazione adiposa ed innalzamento degli enzimi epatici nel plasma.

Nessun effetto avverso sulla fertilità maschile o femminile o sulla performance riproduttiva è stato osservato nei ratti a dosi fino a 1800 mg/kg/die (6 volte la dose massima raccomandata nell'uomo, in base ad un'esposizione espressa in mg/m<sup>2</sup>) nei genitori e nelle prima generazione.

Due studi sullo sviluppo embrio-fetale (EDF) sono stati condotti in ratti con 400, 1200 e 3600 mg/kg/die. A 3600 mg/kg/die in uno solo dei due studi di EDF, vi era una lieve diminuzione del peso fetale associata con un aumento marginale delle alterazioni scheletriche/anomalie minori. Non vi è stato un effetto sulla mortalità embrionale e nessun aumento dell'incidenza delle malformazioni. Il NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) era di 3600 mg/kg/die per le femmine gravid di ratto (12 volte la dose massima raccomandata nell'uomo in base ad un'esposizione espressa in mg/m<sup>2</sup>) e di 1200 mg/kg/die per i feti.

Quattro studi sullo sviluppo embrio-fetale sono stati condotti in conigli con dosi di 200, 600, 800, 1200 e 1800 mg/kg/die. Il livello di dose di 1800 mg/kg/die ha indotto una marcata tossicità materna ed una diminuzione del peso fetale associata con una aumentata incidenza di anomalie fetali e cardiovascolari/scheletriche. Il NOAEL era < 200 mg/kg/die per i neonati e 200 mg/kg/die per i feti (uguale alla dose massima raccomandata nell'uomo, in base ad un'esposizione espressa in mg/m<sup>2</sup>).

Uno studio di sviluppo peri- e post- natale è stato condotto in ratti con dosi di levetiracetam di 70, 350 e 1800 mg/kg/die. Il NOAEL era  $\geq$  1800 mg/kg/die per le femmine F0 e per la sopravvivenza, crescita e sviluppo per la F1 dalla nascita allo svezzamento (6 volte la dose massima raccomandata nell'uomo, in base ad un'esposizione espressa in 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 (corrispondenti a 6 - 17 volte la dose massima raccomandata nell'uomo, in base ad un'esposizione espressa in mg/m<sup>2</sup>)

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

*Nucleo della compressa*

Povidone K-30,  
silice colloidale anidra,  
magnesio stearato.

*Rivestimento*

Levetiracetam Dr. Reddy's 500 mg compresse rivestite con film  
Opadry II Yellow 85F32004  
Polivinil alcool – parzialmente idrolizzato  
Titanio biossido (E171)  
Macrogol 3350  
Talco (E553b)  
Ossido di ferro giallo (E172)

Levetiracetam Dr. Reddy's 1000 mg compresse rivestite con film  
Opadry II White 85F18422  
Polivinil alcool – parzialmente idrolizzato  
Titanio biossido (E171)  
Macrogol 3350  
Talco (E553b)

### **6.2. Incompatibilità**

Non applicabile.

### **6.3. Periodo di validità**

2 anni.

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

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

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

Confezioni in blister di alluminio/alluminio. Foglio di alluminio formato a freddo con poliammide orientata (nylon 6) e laminata sul lato opaco e poliammide cloruro sul lato lucido ed un foglio di alluminio temperato sul retro

e

confezioni in blister diPVC/PVdC/alluminio: PVC bianco opaco (polivinilcloruro) rivestito con film con PVdC (polivinilidincoloruro) su di un lato e foglio di alluminio temperato sul retro.

Confezioni da 20 (2 blister da 10 compresse), 30 (3 blister da 10 compresse), 50 (5 blister da 10 compresse), 60 (6 blister da 10 compresse), 100 (10 blister da 10 compresse) o 200 (20 blister da 10 compresse).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

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

Dr. Reddy's s.r.l., via F. Wittgens 3, 20123 Milano

## **8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

500 mg compresse rivestite con film, 20 compresse in blister Al/Al 040853018  
500 mg compresse rivestite con film, 30 compresse in blister Al/Al 040853020  
500 mg compresse rivestite con film, 50 compresse in blister Al/Al 040853032  
500 mg compresse rivestite con film, 60 compresse in blister Al/Al 040853044  
500 mg compresse rivestite con film, 100 compresse in blister Al/Al 040853057  
500 mg compresse rivestite con film, 200 compresse in blister Al/Al 040853069  
500 mg compresse rivestite con film, 20 compresse in blister PVC-PVdC/Al 040853133  
500 mg compresse rivestite con film, 30 compresse in blister PVC-PVdC/Al 040853145  
500 mg compresse rivestite con film, 50 compresse in blister PVC-PVdC/Al 040853158  
500 mg compresse rivestite con film, 60 compresse in blister PVC-PVdC/Al 040853160  
500 mg compresse rivestite con film, 100 compresse in blister PVC-PVdC/Al 040853172  
500 mg compresse rivestite con film, 200 compresse in blister PVC-PVdC/Al 040853184  
1000 mg compresse rivestite con film, 20 compresse in blister Al/Al 040853071  
1000 mg compresse rivestite con film, 30 compresse in blister Al/Al 040853083  
1000 mg compresse rivestite con film, 50 compresse in blister Al/Al 040853095  
1000 mg compresse rivestite con film, 60 compresse in blister Al/Al 040853107  
1000 mg compresse rivestite con film, 100 compresse in blister Al/Al 040853119  
1000 mg compresse rivestite con film, 200 compresse in blister Al/Al 040853121  
1000 mg compresse rivestite con film, 20 compresse in blister PVC-PVdC/Al 040853196  
1000 mg compresse rivestite con film, 30 compresse in blister PVC-PVdC/Al 040853208  
1000 mg compresse rivestite con film, 50 compresse in blister PVC-PVdC/Al 040853210  
1000 mg compresse rivestite con film, 60 compresse in blister PVC-PVdC/Al 040853222  
1000 mg compresse rivestite con film, 100 compresse in blister PVC-PVdC/Al 040853234  
1000 mg compresse rivestite con film, 200 compresse in blister PVC-PVdC/Al 040853246

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

1 Marzo 2012

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco