

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levetiracetam Pensa 500 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 500 mg di levetiracetam.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa gialla, di forma ovale, rivestita con film incisa su di un lato.

La linea di frattura serve solo per facilitare la rottura della compressa per agevolarne la deglutizione e non per dividerla in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Levetiracetam Pensa è indicato come monoterapia nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in pazienti a partire dai 16 anni di età con epilessia di nuova diagnosi.

Levetiracetam Pensa è indicato quale terapia aggiuntiva

- nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza secondaria generalizzazione in adulti, bambini ed infanti a partire da 1 mese di età con epilessia
- nel trattamento delle crisi miocloniche in adulti ed adolescenti a partire dai 12 anni di età con Epilessia Mioclonica Giovanile
- nel trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie in adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età con Epilessia Generalizzata Idiopatica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

La dose iniziale raccomandata è di 250 mg due volte al giorno che dovrebbe essere incrementata fino ad una dose terapeutica 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 alla risposta clinica. La dose massima è di 1.500 mg due volte al giorno.

Terapia aggiuntiva per adulti (≥ 18 anni) ed adolescenti (da 12 a 17 anni) del peso di 50 kg o 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 1.500 mg due volte al giorno. Gli aggiustamenti posologici possono essere fatti con aumenti o diminuzioni di 500 mg due volte al giorno ogni due settimane fino a quattro settimane.

Popolazioni speciali

Anziani (con età superiore ai 65 anni)

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

Insufficienza renale

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

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

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{età (anni)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sierica (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ nelle donne})$$

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 di peso superiore a 50 kg con funzionalità renale alterata:

Gruppo	Clearance della creatinina (ml/min/1.73 m ²)	Dose e frequenza
Normale	> 80	da 500 a 1.500 mg due volte al dì
Lieve	50-79	da 500 a 1.000 mg due volte al dì
Moderato	30-49	da 250 a 750 mg due volte al dì
Grave	< 30	da 250 a 500 mg due volte al dì

Pazienti con malattia renale allo stadio finale sottoposti a dialisi (1)

-

da 500 a 1.000 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 ridotta funzionalità renale, la dose di levetiracetam deve essere adattata sulla base della funzionalità renale dal momento che la clearance del levetiracetam è correlata alla funzionalità renale. Questa raccomandazione si basa su uno studio eseguito con pazienti adulti con ridotta funzionalità renale.

Nei giovani adolescenti, nei bambini e negli infanti, la CLcr, in ml/min/1,73 m², può essere stimata dalla determinazione della creatinina sierica (in mg/dl) utilizzando la seguente formula (formula di Schwartz):

$$CLcr \text{ (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Altezza (cm)} \times k_s}{\text{Creatinina sierica (mg/dl)}}$$

ks= 0.45 negli infanti a termine fino a 1 anno di età; ks= 0.55 nei bambini di età inferiore a 13 anni e nelle femmine adolescenti; ks= 0.7 nei maschi adolescenti.

Aggiustamento posologico per infanti, bambini e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg con funzionalità renale alterata:

Gruppo	Clearance della creatinina (ml/min/1.73 m ²)	Dose e frequenza (1)	
		Infanti da 1 mese a meno di 6 mesi	Infanti da 6 a 23 mesi, bambini e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg
Normale	> 80	Da 7 a 21 mg/kg (da 0.07 a 0.21 ml/kg) due volte al giorno	Da 10 a 30 mg/kg (da 0.10 a 0.30 ml/kg) due volte al giorno
Lieve	50-79	Da 7 a 14 mg/kg (da 0.07 a 0.14 ml/kg) due volte	Da 10 a 20 mg/kg (da 0.10 a 0.20 ml/kg) due volte

		al giorno	al giorno
Moderato	30-49	Da 3.5 a 10.5 mg/kg (da 0.035 a 0.105 ml/kg) due volte al giorno	Da 5 a 15 mg/kg (da 0.05 a 0.15 ml/kg) due volte al giorno
Grave	< 30	Da 3.5 a 7 mg/kg (da 0.035 a 0.07 ml/kg) due volte al giorno	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 sottoposti a dialisi	--	Da 7 a 14 mg/kg (da 0.07 a 0.14 ml/kg) una volta al giorno (2) (4)	Da 10 a 20 mg/kg (da 0.10 a 0.20 ml/kg) una volta al giorno (3) (5)

- (1) La soluzione orale deve essere usata per dosi inferiori a 250 mg e per pazienti incapaci di deglutire le compresse.
- (2) Si raccomanda una dose di carico di 10.5 mg/kg il primo giorno di trattamento con levetiracetam.
- (3) Si raccomanda una dose di carico di 15 mg/kg il primo giorno di trattamento con levetiracetam.
- (4) Dopo la dialisi, si raccomanda una dose supplementare da 3.5 a 7 mg/kg.
- (5) Dopo la dialisi, si raccomanda una dose supplementare da 5 a 10 mg/kg.

Compromissione epatica

Non è richiesto adeguamento posologico nei pazienti con compromissione epatica di grado da lieve a moderato. In pazienti con grave compromissione 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 m³ si raccomanda una riduzione del 50% della dose di mantenimento giornaliera.

Popolazione pediatrica

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

La formulazione in compresse non è adatta per l'uso negli infanti e nei bambini di età inferiore ai 6 anni. La soluzione orale è la formulazione preferibile per l'uso in questa popolazione. Inoltre, i dosaggi disponibili delle compresse non sono appropriati per il trattamento iniziale nei bambini di peso inferiore a 25 kg, per i pazienti incapaci di deglutire compresse o per la somministrazione di dosi al di sotto di 250 mg. In tutti i casi sopra citati si deve usare la soluzione orale.

Monoterapia

La sicurezza e l'efficacia di Levetiracetam Pensa somministrato in monoterapia a bambini e adolescenti di età inferiore ai 16 anni non sono state stabilite.
Non vi sono dati disponibili.

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

La soluzione orale è la formulazione preferibile per l'uso negli infanti e nei bambini di età inferiore ai 6 anni.

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 la stessa degli adulti.

Dose raccomandata per infanti a partire da 6 mesi di età, bambini e adolescenti:

Peso	Dose iniziale: 10 mg/kg due volte al giorno	Dose massima: 30 mg/kg due volte al giorno
6 kg ⁽¹⁾	60 mg due volte al giorno	180 mg due volte al giorno
10 kg ⁽¹⁾	100 mg due volte al giorno	300 mg due volte al giorno
15 kg ⁽¹⁾	150 mg due volte al giorno	450 mg due volte al giorno
20 kg ⁽¹⁾	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 ⁽²⁾	500 mg due volte al giorno	1.500 mg due volte al giorno

⁽¹⁾ I bambini del peso di 25 kg o inferiore devono preferibilmente iniziare il trattamento con la soluzione orale.

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

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

La soluzione orale è la formulazione da utilizzare negli infanti.

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Interruzione del trattamento

In accordo con la pratica clinica corrente, se si deve interrompere il trattamento con Levetiracetam Pensa 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; negli infanti di età superiore ai 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; negli infanti (di età inferiore ai 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 Pensa in pazienti con compromissione renale può richiedere un aggiustamento posologico. In pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa si raccomanda di valutare la funzionalità renale prima di stabilire la posologia (vedere paragrafo 4.2).

Suicidio

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

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

Popolazione pediatrica

La formulazione in compresse non è adatta per l'uso negli infanti e nei bambini di età inferiore ai 6 anni.

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

La sicurezza e l'efficacia di levetiracetam non sono state valutate accuratamente negli infanti di età inferiore ad 1 anno con epilessia. Negli studi clinici, sono stati esposti a Levetiracetam Pensa

solo 35 infanti di età inferiore ad 1 anno con crisi ad esordio parziale, di cui solo 13 erano di età inferiore ai 6 mesi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Medicinali antiepilettici

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

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 steady-state di carbamazepina e valproato somministrati contemporaneamente. Tuttavia i dati hanno suggerito una clearance del levetiracetam del 20% più elevata nei bambini che assumono medicinali antiepilettici con un effetto di induzione enzimatica. Non è richiesto un adattamento della dose.

Probenecid

Probenecid (500 mg quattro volte al giorno), un agente bloccante della secrezione tubulare renale, ha mostrato di inibire la clearance renale del metabolita primario ma non di levetiracetam. Tuttavia, la concentrazione di questo metabolita rimane bassa. E' 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 escreti con meccanismo attivo, *ad es.* FANS, sulfamidici e metotrexato, è sconosciuto.

Contraccettivi orali e altre interazioni farmacocinetiche

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

Antiacidi

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

Cibo e alcool

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

Non sono disponibili dati sulle interazioni di levetiracetam con alcool.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Levetiracetam Pensa non è raccomandato, se non strettamente necessario, durante la gravidanza e in donne in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi.

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

L'interruzione del trattamento antiepilettico può comportare un'esacerbazione della malattia che può essere nociva per la madre e per il feto.

Allattamento

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

Fertilità

Non è stato rilevato alcun impatto sulla fertilità negli studi sugli animali (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati clinici; il rischio potenziale nell'uomo è sconosciuto.

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

I dati globali di sicurezza provenienti da studi clinici condotti con le formulazioni orali di levetiracetam in pazienti adulti con crisi ad esordio parziale hanno evidenziato che il 46.4% dei pazienti nel gruppo levetiracetam ed il 42.2% dei pazienti nel gruppo placebo hanno manifestato reazioni avverse. Reazioni avverse gravi si sono manifestate nel 2.4 % dei pazienti nel gruppo levetiracetam e nel 2.0 % dei pazienti nel gruppo placebo. Le reazioni avverse più comunemente riportate sono state sonnolenza, astenia e capogiri. Nell'analisi globale della sicurezza non si è evidenziata una chiara relazione dose-risposta ma l'incidenza e la gravità delle reazioni avverse correlate al sistema nervoso centrale diminuiscono nel tempo.

In monoterapia il 49.8% dei soggetti ha manifestato almeno una reazione avversa correlata al farmaco. Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono state 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 Pensa e il 30.0 % dei pazienti nel gruppo placebo ha manifestato reazioni avverse che sono state giudicate correlate al trattamento. Le reazioni avverse più comunemente riportate sono state cefalea e sonnolenza. L'incidenza delle

reazioni avverse nei pazienti con crisi miocloniche è stata inferiore a quella nei pazienti adulti con crisi ad esordio parziale (33.3 % contro 46.4 %).

Uno studio condotto su adulti e bambini (da 4 a 65 anni) affetti da epilessia generalizzata idiopatica con crisi tonico-cloniche generalizzate primarie, ha dimostrato che il 39.2% dei pazienti nel gruppo Levetiracetam Pensa e il 29.8% dei pazienti nel gruppo placebo hanno manifestato reazioni avverse che sono state giudicate correlate al trattamento. La reazione avversa più comunemente riportata è stata affaticamento.

Un aumento della frequenza delle crisi superiore al 25% è stato riportato nel 14% dei pazienti adulti e pediatrici (dai 4 ai 16 anni di età) con crisi ad esordio parziale trattati con levetiracetam, mentre è stato riportato nel 26% e nel 21% dei pazienti adulti e pediatrici rispettivamente, trattati con placebo.

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

Elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate nel corso di studi clinici (adulti, adolescenti, bambini ed infanti di età superiore a 1 mese) e nell'esperienza post-marketing sono di seguito elencate secondo la 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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei 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

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

Non nota: perdita di peso

- Disturbi psichiatrici

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

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

- Patologie del sistema nervoso

Molto comune: sonnolenza

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

Non nota: parestesia, 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

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

Non nota: pancreatite

- Patologie epatobiliari

Non nota: insufficienza epatica, epatite, test della funzionalità epatica anormali

- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: rash, eczema, prurito

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

- Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: mialgia

- Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: astenia/affaticamento

- Lesioni, avvelenamento e complicazioni da procedura

Comune: lesioni accidentali

Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

In numerosi casi di alopecia, è stata osservata guarigione dopo la sospensione del trattamento con levetiracetam.

Popolazione pediatrica

Uno studio condotto in pazienti pediatrici (da 4 a 16 anni) con crisi ad esordio parziale ha mostrato che il 55.4% dei pazienti nel gruppo Levetiracetam Pensa e il 40.2% dei pazienti nel gruppo placebo ha manifestato reazioni avverse. Reazioni avverse gravi non si sono manifestate nei pazienti appartenenti al gruppo Levetiracetam Pensa e si sono manifestate nell'1.0% dei pazienti del gruppo placebo. Le reazioni avverse più comunemente riportate nella popolazione pediatrica sono state 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 le reazioni avverse comportamentali e psichiatriche che sono state 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 pediatriche (da 1 mese a meno di 4 anni) con crisi ad esordio parziale ha mostrato che il 21.7% dei pazienti nel gruppo Levetiracetam Pensa e il 7.1% dei pazienti nel gruppo placebo ha manifestato reazioni avverse. Non si sono manifestate reazioni avverse gravi nei pazienti appartenenti al gruppo Levetiracetam Pensa o al gruppo placebo. Durante lo studio di follow-up a lungo termine N01148 le reazioni avverse più frequenti emerse con il trattamento e correlate al farmaco, nel gruppo di età compresa tra 1 mese e meno di 4 anni, sono state irritabilità (7.9%), convulsioni (7.2%), sonnolenza (6.6%), iperattività psicomotoria (3.3%), disturbi del sonno (3.3%) ed aggressività (3.3%). I risultati sulla sicurezza nei pazienti pediatriche sono stati coerenti con il profilo di sicurezza del levetiracetam nei bambini di età compresa fra i 4 e i 16 anni.

Uno studio di sicurezza sui pazienti pediatriche, condotto secondo un disegno di non inferiorità, in doppio cieco e controllato verso placebo, ha valutato gli effetti cognitivi e neuro-psicologici di Levetiracetam Pensa in bambini da 4 a 16 anni di età con crisi ad esordio parziale. Levetiracetam Pensa si è dimostrato non differente (non inferiore) rispetto al placebo per quanto riguarda la modifica rispetto al basale nel punteggio ottenuto ai subtest "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 Pensa, 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 Pensa nello studio in aperto di follow-up a lungo termine non hanno manifestato, mediamente, un peggioramento delle loro funzioni comportamentali ed emozionali; in particolare, le valutazioni dell'aggressività nei comportamenti non 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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

Trattamento del sovradosaggio

Dopo un sovradosaggio acuto lo stomaco può essere svuotato mediante lavanda gastrica o induzione del vomito. Non esiste un antidoto specifico per levetiracetam. Il trattamento del sovradosaggio di levetiracetam dovrà essere sintomatico e può includere l'emodialisi.

L'efficienza di estrazione mediante dialisi è del 60% per levetiracetam e del 74% per il metabolita primario.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

Meccanismo d'azione

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

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

Effetti farmacodinamici

Levetiracetam induce un'azione di protezione in un ampio spettro di modelli animali di epilessia parziale e generalizzata primaria, senza avere un effetto pro-convulsivante. Il metabolita primario è inattivo. Nell'uomo l'attività in condizioni di epilessia sia parziale che generalizzata (scarica epilettiforme/risposta fotoparossistica) ha confermato l'ampio spettro del profilo farmacologico del levetiracetam.

Efficacia e sicurezza clinica

Terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza secondaria generalizzazione in adulti, adolescenti, bambini ed infanti a partire da 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 un'analisi globale, la percentuale di pazienti che ha ottenuto una riduzione della frequenza delle crisi ad esordio parziale per settimana, nel periodo di trattamento a dose stabile (12/14 settimane), uguale o superiore al 50% rispetto al basale, è stata di 27.7%, 31.6% e 41.3% dei pazienti trattati rispettivamente con 1000, 2000 o 3000 mg di levetiracetam e di 12.6% per i pazienti trattati con placebo.

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 ad esordio parziale per settimana uguale o superiore al 50%. Con il trattamento continuato a lungo termine, l'11.4% dei pazienti è stato libero da crisi per almeno 6 mesi e il 7.2% è stato libero da crisi per almeno 1 anno.

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

Il principale parametro dell'efficacia del trattamento è stato il tasso di risposta dei pazienti (percentuale di pazienti con una riduzione della frequenza media giornaliera delle crisi ad esordio parziale $\geq 50\%$ rispetto ai valori basali), valutato da un esaminatore unico in cieco utilizzando un video EEG per un periodo di 48 ore. L'analisi dell'efficacia è stata effettuata su 109 pazienti che erano stati sottoposti a video EEG per almeno 24 ore, sia durante il periodo basale che durante il periodo di valutazione. Il 43.6% dei pazienti trattati con levetiracetam e il 19.6% dei pazienti trattati con placebo hanno risposto alla terapia. I risultati sono consistenti nei diversi gruppi di età. Nel trattamento continuato a lungo termine, l'8.6% dei pazienti è stato libero da crisi per almeno 6 mesi e il 7.8% è stato libero da crisi per almeno 1 anno.

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

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

La libertà dalle crisi per un periodo di 6 mesi è stata ottenuta nel 73.0% dei pazienti trattati con levetiracetam e nel 72.8% dei pazienti trattati con carbamazepina CR; la differenza assoluta corretta tra i trattamenti è stata dello 0.2% (95% CI: 7.8 - 8.2). Più di metà dei soggetti sono rimasti liberi da crisi per 12 mesi (56.6% e 58.5% dei soggetti trattati rispettivamente con levetiracetam e carbamazepina CR).

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

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

L'efficacia del levetiracetam è stata dimostrata in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 16 settimane, in pazienti a partire dai 12 anni di età o più, affetti da epilessia generalizzata idiopatica con crisi miocloniche in differenti sindromi. La maggioranza dei pazienti presentava epilessia mioclonica giovanile. In questo studio la dose di levetiracetam è stata di 3000 mg/die, somministrata in due dosi separate. Il 58.3% dei pazienti trattati con levetiracetam e il 23.3% dei pazienti trattati con placebo ha avuto almeno una riduzione del 50% dei giorni con crisi miocloniche per settimana. A seguito del trattamento continuato a lungo termine, il 28.6% dei pazienti è stato libero da crisi miocloniche per almeno 6 mesi ed il 21.0% dei pazienti è stato libero da crisi miocloniche per almeno 1 anno.

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

L'efficacia del levetiracetam è stata dimostrata in uno studio di 24 settimane in doppio cieco, controllato con placebo, che ha incluso adulti, adolescenti e un numero limitato di bambini affetti da epilessia generalizzata idiopatica con crisi tonico-cloniche generalizzate primarie (PGTC), in differenti sindromi (epilessia mioclonica giovanile, epilessia giovanile da assenza, epilessia infantile da assenza, oppure epilessia con crisi da Grande Male al risveglio). In questo studio la dose di levetiracetam è stata di 3000 mg/die per adulti 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 stato libero da crisi tonico-cloniche per almeno 1 anno.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Dato il suo completo e lineare assorbimento, i livelli plasmatici di levetiracetam possono essere previsti 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

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

Le concentrazioni al picco plasmatico (C_{max}) sono raggiunte 1.3 ore dopo l'assunzione. Lo steady-state è raggiunto dopo due giorni di somministrazione di due dosi quotidiane.

Le concentrazioni al picco plasmatico (C_{max}) sono tipicamente di 31 e 43 µg/ml in seguito rispettivamente ad una singola dose di 1.000 mg ed a una dose di 1.000 mg ripetuta due volte al giorno.

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

Distribuzione

Non sono disponibili dati sulla distribuzione tissutale nell'uomo. Né levetiracetam né il suo metabolita primario si legano significativamente alle proteine plasmatiche (< 10 %). Il volume di distribuzione di levetiracetam va approssimativamente da 0.5 a 0.7 l/kg, ed è un valore prossimo al volume totale corporeo di acqua.

Biotrasformazione

Levetiracetam non è ampiamente metabolizzato nell'uomo. La principale via metabolica (24% della dose) è l'idrolisi enzimatica del gruppo acetamide. La produzione del metabolita primario, 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 P450 epatico umano (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 1A2), della glucuronil transferasi (UGT1A1 e UGT1A6) e dell'epossido idrossilasi. Inoltre, levetiracetam non influenza la glucuronidazione *in vitro* dell'acido valproico.

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

Eliminazione

L'emivita plasmatica negli adulti è di 7±1 ore e non si modifica in relazione alla dose, alla via di somministrazione o alla somministrazione ripetuta. La clearance totale corporea media è di 0.96 ml/min/kg.

La principale via di escrezione è la via urinaria, responsabile in media dell'eliminazione del 95% della dose somministrata (approssimativamente il 93% della dose viene escreta nelle 48 ore).

L'eliminazione fecale rappresenta solo lo 0.3 % della dose.

L'escrezione cumulativa urinaria di levetiracetam e del suo metabolita primario è responsabile

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 di levetiracetam che del suo metabolita primario è correlata con la clearance della creatinina. Nei pazienti con compromissione renale di grado moderato e grave si raccomanda pertanto di aggiustare la dose giornaliera di mantenimento di Levetiracetam Pensa, 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 compromissione epatica lieve e moderata non è stata rilevata una 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 concomitante compromissione renale (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) a 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 ore dopo il dosaggio. Sono stati osservati aumenti lineari e proporzionali alla dose per il picco delle concentrazioni plasmatiche e per l'area sotto la curva. L'emivita di eliminazione è risultata pari a circa 5 ore. La clearance corporea apparente è stata di 1.1 ml/min/kg.

Infanti e bambini (da 1 mese a 4 anni)

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 di distribuzione apparente. L'età inoltre ha influenzato entrambi i parametri. Questo effetto è risultato marcato per gli infanti più piccoli, e attenuato con l'aumentare dell'età, per diventare trascurabile intorno ai 4 anni di età.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici rivelano assenza di rischi per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, genotossicità e potenziale cancerogeno.

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

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

Due studi sullo sviluppo embrio-fetale (EFD: *Embryo-Fetal Development*) sono stati condotti in ratti a 400, 1200 e 3600 mg/kg/die. A 3600 mg/kg/die, in uno solo dei 2 studi EFD, si è registrato un lieve calo di peso fetale associato ad un aumento marginale delle alterazioni scheletriche/anomalie minori.

Non si è verificato alcun effetto sulla mortalità embrionale né vi è stato un aumento dell'incidenza di malformazioni. Il NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) è stato di 3600 mg/kg/die per ratti femmina gravide (12 volte la dose massima giornaliera raccomandata nell'uomo (MRHD) in base ai mg/m²) e 1200 mg/kg/die per i feti.

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo:

Croscarmellosa sodica
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento:

Alcool polivinilico
Titanio diossido (E 171)
Macrogol 3350
Talco E553b
Ossido di ferro giallo (E 172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Levetiracetam 500 mg compresse rivestite con film è confezionato in blister in PVC/PVDC-alluminio inseriti in scatole di cartone contenenti 60, 100 e 200 compresse rivestite con film. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pensa Pharma S.p.A.
Via Ippolito Rosellini, 12
20124 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC 040455014 “500 mg compresse rivestite con film” 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC 040455026 “500 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in blister
PVC/PVDC/AL
AIC 040455038 “500 mg compresse rivestite con film” 200 compresse in blister
PVC/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL’AUTORIZZAZIONE
18.04.2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levetiracetam Pensa 1000 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 1.000 mg di levetiracetam.
Per l’elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.
Compressa bianca, di forma ovale, rivestita con film incisa su un lato.

La linea di frattura serve solo per facilitare la rottura della compressa per agevolarne la deglutizione e non per dividerla in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Levetiracetam Pensa è indicato come monoterapia nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in pazienti a partire dai 16 anni di età con epilessia di nuova diagnosi.

Levetiracetam Pensa è indicato quale terapia aggiuntiva

- nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza secondaria generalizzazione in adulti, bambini ed infanti a partire da 1 mese di età con epilessia
- nel trattamento delle crisi miocloniche in adulti ed adolescenti a partire dai 12 anni di età con Epilessia Mioclonica Giovanile
- nel trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie in adulti ed adolescenti a partire dai 12 anni di età con Epilessia Generalizzata Idiopatica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

La dose iniziale raccomandata è di 250 mg due volte al giorno che dovrebbe essere incrementata fino ad una dose terapeutica 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 alla risposta clinica. La dose massima è di 1.500 mg due volte al giorno.

Terapia aggiuntiva per adulti (≥ 18 anni) ed adolescenti (da 12 a 17 anni) del peso di 50 kg o 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 1.500 mg due volte al giorno. Gli aggiustamenti posologici possono essere fatti con aumenti o diminuzioni di 500 mg due volte al giorno ogni due settimane fino a quattro settimane.

Popolazioni speciali

Anziani (con età superiore ai 65 anni)

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

Insufficienza renale

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

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

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{età (anni)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sierica (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ nelle donne})$$

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 di peso superiore a 50 kg con funzionalità renale alterata:

Gruppo	Clearance della creatinina (ml/min/1.73 m ²)	Dose e frequenza
Normale	> 80	da 500 a 1.500 mg due volte al dì
Lieve	50-79	da 500 a 1.000 mg due volte al dì
Moderato	30-49	da 250 a 750 mg due volte al dì
Grave	< 30	da 250 a 500 mg due volte al dì
Pazienti con malattia renale allo stadio finale sottoposti a dialisi (1)	-	da 500 a 1.000 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 ridotta funzionalità renale, la dose di levetiracetam deve essere adattata sulla base della funzionalità renale dal momento che la clearance del levetiracetam è correlata alla funzionalità renale. Questa

raccomandazione si basa su uno studio eseguito con pazienti adulti con ridotta funzionalità renale.

Nei giovani adolescenti, nei bambini e negli infanti, la CLcr, in ml/min/1,73 m², può essere stimata dalla determinazione della creatinina sierica (in mg/dl) utilizzando la seguente formula (formula di Schwartz):

$$CLcr \text{ (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Altezza (cm)} \times k_s}{\text{Creatinina sierica (mg/dl)}}$$

$k_s = 0.45$ negli infanti a termine fino a 1 anno di età; $k_s = 0.55$ nei bambini di età inferiore a 13 anni e nelle femmine adolescenti; $k_s = 0.7$ nei maschi adolescenti.

Aggiustamento posologico per infanti, bambini e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg con funzionalità renale alterata:

Gruppo	Clearance della creatinina (ml/min/1.73 m ²)	Dose e frequenza (1)	
		Infanti da 1 mese a meno di 6 mesi	Infanti da 6 a 23 mesi, bambini e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg
Normale	> 80	Da 7 a 21 mg/kg (da 0.07 a 0.21 ml/kg) due volte al giorno	Da 10 a 30 mg/kg (da 0.10 a 0.30 ml/kg) due volte al giorno
Lieve	50-79	Da 7 a 14 mg/kg (da 0.07 a 0.14 ml/kg) due volte al giorno	Da 10 a 20 mg/kg (da 0.10 a 0.20 ml/kg) due volte al giorno
Moderato	30-49	Da 3.5 a 10.5 mg/kg (da 0.035 a 0.105 ml/kg) due volte al giorno	Da 5 a 15 mg/kg (da 0.05 a 0.15 ml/kg) due volte al giorno
Grave	< 30	Da 3.5 a 7 mg/kg (da 0.035 a 0.07 ml/kg) due volte al giorno	Da 5 a 10 mg/kg (da 0.05 a 0.10 ml/kg) due volte al giorno
Pazienti con malattia renale allo	--	Da 7 a 14 mg/kg (da 0.07 a 0.14 ml/kg) una volta	Da 10 a 20 mg/kg (da 0.10 a 0.20 ml/kg) una volta

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

- (1) La soluzione orale deve essere usata per dosi inferiori a 250 mg e per pazienti incapaci di deglutire le compresse.
- (2) Si raccomanda una dose di carico di 10.5 mg/kg il primo giorno di trattamento con levetiracetam.
- (3) Si raccomanda una dose di carico di 15 mg/kg il primo giorno di trattamento con levetiracetam.
- (4) Dopo la dialisi, si raccomanda una dose supplementare da 3.5 a 7 mg/kg.
- (5) Dopo la dialisi, si raccomanda una dose supplementare da 5 a 10 mg/kg.

Compromissione epatica

Non è richiesto adeguamento posologico nei pazienti con compromissione epatica di grado da lieve a moderato. In pazienti con grave compromissione 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 m³ si raccomanda una riduzione del 50% della dose di mantenimento giornaliera.

Popolazione pediatrica

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

La formulazione in compresse non è adatta per l'uso negli infanti e nei bambini di età inferiore ai 6 anni. La soluzione orale è la formulazione preferibile per l'uso in questa popolazione. Inoltre, dosaggi disponibili delle compresse non sono appropriati per il trattamento iniziale nei bambini di peso inferiore a 25 kg, per i pazienti incapaci di deglutire compresse o per la somministrazione di dosi al di sotto di 250 mg. In tutti i casi sopra citati si deve usare la soluzione orale.

Monoterapia

La sicurezza e l'efficacia di Levetiracetam Pensa somministrato in monoterapia a bambini e adolescenti di età inferiore ai 16 anni non sono state stabilite.

Non vi sono dati disponibili.

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

La soluzione orale è la formulazione preferibile per l'uso negli infanti e nei bambini di età inferiore ai 6 anni.

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 la stessa degli adulti.

Dose raccomandata per infanti a partire da 6 mesi di età, bambini e adolescenti:

Peso	Dose iniziale: 10 mg/kg due volte al giorno	Dose massima: 30 mg/kg due volte al giorno
6 kg ⁽¹⁾	60 mg due volte al giorno	180 mg due volte al giorno
10 kg ⁽¹⁾	100 mg due volte al giorno	300 mg due volte al giorno
15 kg ⁽¹⁾	150 mg due volte al giorno	450 mg due volte al giorno
20 kg ⁽¹⁾	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 ⁽²⁾	500 mg due volte al giorno	1.500 mg due volte al giorno

⁽¹⁾ I bambini del peso di 25 kg o inferiore devono preferibilmente iniziare il trattamento con la soluzione orale.

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

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

La formulazione in compressa non è adatta per l'uso negli infanti di età inferiore ai 6 mesi. La soluzione orale è la formulazione da utilizzare negli infanti.

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Interruzione del trattamento

In accordo con la pratica clinica corrente, se si deve interrompere il trattamento con Levetiracetam Pensa 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; negli infanti di età superiore ai 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; negli infanti (di età inferiore ai 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 Pensa in pazienti con compromissione renale può richiedere un aggiustamento posologico. In pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa si raccomanda di valutare la funzionalità renale prima di stabilire la posologia (vedere paragrafo 4.2).

Suicidio

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

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

Popolazione pediatrica

La formulazione in compresse non è adatta per l'uso negli infanti e nei bambini di età inferiore ai 6 anni.

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

La sicurezza e l'efficacia di levetiracetam non sono state valutate accuratamente negli infanti di età inferiore ad 1 anno con epilessia. Negli studi clinici, sono stati esposti a Levetiracetam Pensa solo 35 infanti di età inferiore ad 1 anno con crisi ad esordio parziale, di cui solo 13 erano di età inferiore ai 6 mesi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Medicinali antiepilettici

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

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 steady-state di carbamazepina e valproato somministrati contemporaneamente. Tuttavia i dati hanno suggerito una clearance del levetiracetam del 20% più elevata nei bambini che assumono medicinali antiepilettici con un effetto di induzione enzimatica. Non è richiesto un adattamento della dose.

Probenecid

Probenecid (500 mg quattro volte al giorno), un agente bloccante della secrezione tubulare renale, ha mostrato di inibire la clearance renale del metabolita primario ma non di levetiracetam. Tuttavia, la concentrazione di questo metabolita rimane bassa. E' 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 escreti con meccanismo attivo, *ad es.* FANS, sulfamidici e metotrexato, è sconosciuto.

Contraccettivi orali e altre interazioni farmacocinetiche

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

Antiacidi

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

Cibo e alcool

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

Non sono disponibili dati sulle interazioni di levetiracetam con alcool.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Levetiracetam non è raccomandato, se non strettamente necessario, durante la gravidanza e in donne in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi.

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

L'interruzione del trattamento antiepilettico può comportare un'esacerbazione della malattia che può essere nociva per la madre e per il feto.

Allattamento

Levetiracetam è escreto nel latte materno umano. Pertanto, l'allattamento con latte materno non è

raccomandato. Tuttavia, se il trattamento con levetiracetam si rendesse necessario durante l'allattamento, il rapporto rischio/beneficio del trattamento deve essere valutato, tenendo in considerazione l'importanza dell'allattamento con latte materno.

Fertilità

Non è stato rilevato alcun impatto sulla fertilità negli studi sugli animali (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati clinici; il rischio potenziale nell'uomo è sconosciuto.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

I dati globali di sicurezza provenienti da studi clinici condotti con le formulazioni orali di levetiracetam in pazienti adulti con crisi ad esordio parziale hanno evidenziato che il 46.4% dei pazienti nel gruppo levetiracetam ed il 42.2% dei pazienti nel gruppo placebo hanno manifestato reazioni avverse. Reazioni avverse gravi si sono manifestate nel 2.4 % dei pazienti nel gruppo levetiracetam e nel 2.0 % dei pazienti nel gruppo placebo. Le reazioni avverse più comunemente riportate sono state sonnolenza, astenia e capogiri. Nell'analisi globale della sicurezza non si è evidenziata una chiara relazione dose-risposta ma l'incidenza e la gravità delle reazioni avverse correlate al sistema nervoso centrale diminuiscono nel tempo.

In monoterapia il 49.8% dei soggetti ha manifestato almeno una reazione avversa correlata al farmaco. Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono state 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 Pensa e il 30.0 % dei pazienti nel gruppo placebo ha manifestato reazioni avverse che sono state giudicate correlate al trattamento. Le reazioni avverse più comunemente riportate sono state cefalea e sonnolenza. L'incidenza delle reazioni avverse nei pazienti con crisi miocloniche è stata inferiore a quella nei pazienti adulti con crisi ad esordio parziale (33.3 % contro 46.4 %).

Uno studio condotto su adulti e bambini (da 4 a 65 anni) affetti da epilessia generalizzata idiopatica con crisi tonico-cloniche generalizzate primarie, ha dimostrato che il 39.2% dei pazienti nel gruppo Levetiracetam Pensa e il 29.8% dei pazienti nel gruppo placebo hanno manifestato reazioni avverse che sono state giudicate correlate al trattamento. La reazione avversa più comunemente riportata è stata affaticamento.

Un aumento della frequenza delle crisi superiore al 25% è stato riportato nel 14% dei pazienti adulti e pediatrici (dai 4 ai 16 anni di età) con crisi ad esordio parziale trattati con levetiracetam, mentre è stato riportato nel 26% e nel 21% dei pazienti adulti e pediatrici rispettivamente, trattati con placebo.

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

Elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate nel corso di studi clinici (adulti, adolescenti, bambini ed infanti di età superiore a 1 mese) e nell'esperienza post-marketing sono di seguito elencate secondo la 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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei 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

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

Non nota: perdita di peso

- Disturbi psichiatrici

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

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

- Patologie del sistema nervoso

Molto comune: sonnolenza

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

Non nota: parestesia, 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

Comune: dolore addominale, diarrea, dispepsia, nausea, vomito
Non nota: pancreatite

- Patologie epatobiliari

Non nota: insufficienza epatica, epatite, test della funzionalità epatica anormali

- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: rash, eczema, prurito

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

- Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: mialgia

- Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: astenia/affaticamento

- Lesioni, avvelenamento e complicazioni da procedura

Comune: lesioni accidentali

Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

Popolazione pediatrica

Uno studio condotto in pazienti pediatrici (da 4 a 16 anni) con crisi ad esordio parziale ha mostrato che il 55.4% dei pazienti nel gruppo Levetiracetam Pensa e il 40.2% dei pazienti nel gruppo placebo ha manifestato reazioni avverse. Reazioni avverse gravi non si sono manifestate nei pazienti appartenenti al gruppo Levetiracetam Pensa e si sono manifestate nell'1.0% dei pazienti del gruppo placebo. Le reazioni avverse più comunemente riportate nella popolazione pediatrica sono state 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 le reazioni avverse comportamentali e psichiatriche che sono state 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 ad esordio parziale ha mostrato che il 21.7% dei pazienti nel gruppo Levetiracetam Pensa e il 7.1% dei pazienti nel gruppo placebo ha manifestato reazioni avverse. Non si sono manifestate reazioni avverse gravi nei pazienti appartenenti al gruppo Levetiracetam Pensa o al gruppo placebo. Durante lo studio di follow-up a lungo termine N01148 le reazioni avverse più frequenti emerse con il trattamento e correlate al farmaco, nel gruppo di età compresa tra 1 mese e meno di 4 anni, sono state irritabilità (7.9%), convulsioni (7.2%), sonnolenza (6.6%), iperattività psicomotoria (3.3%), disturbi del sonno (3.3%) ed aggressività (3.3%). I risultati sulla sicurezza nei pazienti pediatrici sono stati coerenti con il profilo di sicurezza del levetiracetam nei bambini di età compresa fra i 4 e i 16 anni.

Uno studio di sicurezza sui pazienti pediatrici, condotto secondo un disegno di non inferiorità, in doppio cieco e controllato verso placebo, ha valutato gli effetti cognitivi e neuro-psicologici di Levetiracetam Pensa in bambini da 4 a 16 anni di età con crisi ad esordio parziale. Levetiracetam Pensa si è dimostrato non differente (non inferiore) rispetto al placebo per quanto riguarda la modifica rispetto al basale nel punteggio ottenuto ai subtest “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 Pensa, 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 Pensa nello studio in aperto di follow-up a lungo termine non hanno manifestato, mediamente, un peggioramento delle loro funzioni comportamentali ed emozionali; in particolare, le valutazioni dell'aggressività nei comportamenti non 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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

Trattamento del sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

Meccanismo d'azione

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

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

Effetti farmacodinamici

Levetiracetam induce un'azione di protezione in un ampio spettro di modelli animali di epilessia parziale e generalizzata primaria, senza avere un effetto pro-convulsivante. Il metabolita primario è inattivo. Nell'uomo l'attività in condizioni di epilessia sia parziale che generalizzata (scarica epilettiforme/risposta fotoparossistica) ha confermato l'ampio spettro del profilo farmacologico del levetiracetam.

Efficacia e sicurezza clinica

Terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza secondaria generalizzazione in adulti, adolescenti, bambini ed infanti a partire da 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 un'analisi globale, la percentuale di pazienti che ha ottenuto una riduzione della frequenza delle crisi ad esordio parziale per settimana, nel periodo di trattamento a dose stabile (12/14 settimane), uguale o superiore al 50% rispetto al basale, è stata di 27.7%, 31.6% e 41.3% dei pazienti trattati rispettivamente con 1000, 2000 o 3000 mg di levetiracetam e di 12.6% per i pazienti trattati con placebo.

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 ad esordio parziale per settimana uguale o superiore al 50%. Con il trattamento continuato a lungo termine, l'11.4% dei pazienti è stato libero da crisi per almeno 6 mesi e il 7.2% è stato libero da crisi per almeno 1 anno.

Nei pazienti pediatrici (da 1 mese a meno di 4 anni di età), l'efficacia di levetiracetam è stata

dimostrata in uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo, che ha incluso 116 pazienti e ha avuto una durata di trattamento di 5 giorni. In questo studio è stata prescritta ai pazienti una dose giornaliera di 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg o 50 mg/kg di soluzione orale, basandosi sullo schema di titolazione della dose riferito alla loro età. In questo studio sono state utilizzate le seguenti dosi:

20 mg/kg/die, titolata a 40 mg/kg/die, per infanti da un mese a meno di sei mesi di età; 25 mg/kg/die, titolata a 50 mg/kg/die per infanti e bambini da 6 mesi a meno di 4 anni di età. La dose totale giornaliera è stata suddivisa in due somministrazioni al giorno.

Il principale parametro dell'efficacia del trattamento è stato il tasso di risposta dei pazienti (percentuale di pazienti con una riduzione della frequenza media giornaliera delle crisi ad esordio parziale $\geq 50\%$ rispetto ai valori basali), valutato da un esaminatore unico in cieco utilizzando un video EEG per un periodo di 48 ore. L'analisi dell'efficacia è stata effettuata su 109 pazienti che erano stati sottoposti a video EEG per almeno 24 ore, sia durante il periodo basale che durante il periodo di valutazione. Il 43.6% dei pazienti trattati con levetiracetam e il 19.6% dei pazienti trattati con placebo hanno risposto alla terapia. I risultati sono consistenti nei diversi gruppi di età. Nel trattamento continuato a lungo termine, l'8.6% dei pazienti è stato libero da crisi per almeno 6 mesi e il 7.8% è stato libero da crisi per almeno 1 anno.

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

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

La libertà dalle crisi per un periodo di 6 mesi è stata ottenuta nel 73.0% dei pazienti trattati con levetiracetam e nel 72.8% dei pazienti trattati con carbamazepina CR; la differenza assoluta corretta tra i trattamenti è stata dello 0.2% (95% CI: 7.8 - 8.2). Più di metà dei soggetti sono rimasti liberi da crisi per 12 mesi (56.6% e 58.5% dei soggetti trattati rispettivamente con levetiracetam e carbamazepina CR).

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

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

L'efficacia del levetiracetam è stata dimostrata in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 16 settimane, in pazienti a partire dai 12 anni di età o più, affetti da epilessia generalizzata idiopatica con crisi miocloniche in differenti sindromi. La maggioranza dei pazienti presentava epilessia mioclonica giovanile. In questo studio la dose di levetiracetam è stata di 3000 mg/die, somministrata in due dosi separate. Il 58.3% dei pazienti trattati con levetiracetam e il 23.3% dei pazienti trattati con placebo ha avuto almeno una riduzione del 50% dei giorni con crisi miocloniche per settimana. A seguito del trattamento continuato a lungo termine, il 28.6% dei pazienti è stato libero da crisi miocloniche per almeno 6 mesi ed il 21.0% dei pazienti è stato libero da crisi miocloniche per almeno 1 anno.

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

L'efficacia del levetiracetam è stata dimostrata in uno studio di 24 settimane in doppio cieco, controllato con placebo, che ha incluso adulti, adolescenti e un numero limitato di bambini affetti da epilessia generalizzata idiopatica con crisi tonico-cloniche generalizzate primarie (PGTC), in differenti sindromi (epilessia mioclonica giovanile, epilessia giovanile da assenza, epilessia infantile da assenza, oppure epilessia con crisi da Grande Male al risveglio). In questo studio la dose di levetiracetam è stata di 3000 mg/die per adulti 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 stato libero da crisi tonico-cloniche per almeno 1 anno.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

E' stata evidenziata negli adulti 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

Levetiracetam è assorbito rapidamente dopo somministrazione orale. La biodisponibilità orale è prossima al 100%. Le concentrazioni al picco plasmatico (C_{max}) sono raggiunte 1.3 ore dopo l'assunzione. Lo steady-state è raggiunto dopo due giorni di somministrazione di due dosi quotidiane. Le concentrazioni al picco plasmatico (C_{max}) sono tipicamente di 31 e 43 µg/ml in seguito rispettivamente ad una singola dose di 1.000 mg ed a una dose di 1.000 mg ripetuta due volte al giorno.

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

Distribuzione

Non sono disponibili dati sulla distribuzione tissutale nell'uomo. Né levetiracetam né il suo metabolita primario si legano significativamente alle proteine plasmatiche (< 10 %). Il volume di distribuzione di levetiracetam va approssimativamente da 0.5 a 0.7 l/kg, ed è un valore prossimo al volume totale corporeo di acqua.

Biotrasformazione

Levetiracetam non è ampiamente metabolizzato nell'uomo. La principale via metabolica (24% della dose) è l'idrolisi enzimatica del gruppo acetamide. La produzione del metabolita primario, 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 pirrolidionico (1.6 % della dose) e l'altro dall'apertura dell'anello pirrolidionico (0.9% della dose). Altri componenti non noti erano responsabili soltanto dello 0.6% della dose.

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

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

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

Eliminazione

L'emivita plasmatica negli adulti è di 7±1 ore e non si modifica in relazione alla dose, alla via di somministrazione o alla somministrazione ripetuta. La clearance totale corporea media è di 0.96 ml/min/kg.

La principale via di escrezione è la via urinaria, responsabile in media dell'eliminazione del 95% della dose somministrata (approssimativamente il 93% della dose viene escreta nelle 48 ore). L'eliminazione fecale rappresenta solo lo 0.3 % della dose.

L'escrezione cumulativa urinaria di levetiracetam e del suo metabolita primario è responsabile 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 di levetiracetam che del suo metabolita primario è correlata con la clearance della creatinina. Nei pazienti con insufficienza renale di grado moderato e grave

si raccomanda pertanto di aggiustare la dose giornaliera di mantenimento di Levetiracetam Pensa, basandosi sulla clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.2).

Nei soggetti adulti anurici con compromissione 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 una 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 concomitante insufficienza renale (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) a 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 ore dopo il dosaggio. Sono stati osservati aumenti lineari e proporzionali alla dose per il picco delle concentrazioni plasmatiche e per l'area sotto la curva. L'emivita di eliminazione è risultata pari a circa 5 ore. La clearance corporea apparente è stata di 1.1 ml/min/kg.

Infanti e bambini (da 1 mese a 4 anni)

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 di distribuzione apparente. L'età inoltre ha influenzato entrambi i parametri. Questo effetto è risultato marcato per gli infanti più piccoli, e attenuato con l'aumentare dell'età, per diventare trascurabile intorno ai 4 anni di età.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici rivelano assenza di rischi per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, genotossicità e potenziale cancerogeno.

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

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

Due studi sullo sviluppo embrio-fetale (EFD: *Embryo-Fetal Development*) sono stati condotti in ratti a 400, 1200 e 3600 mg/kg/die. A 3600 mg/kg/die, in uno solo dei 2 studi EFD, si è registrato un lieve calo di peso fetale associato ad un aumento marginale delle alterazioni scheletriche/anomalie minori.

Non si è verificato alcun effetto sulla mortalità embrionale né vi è stato un aumento dell'incidenza di malformazioni. Il NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) è stato di 3600 mg/kg/die per ratti femmina gravide (12 volte la dose massima giornaliera raccomandata nell'uomo (MRHD) in base ai mg/m²) e 1200 mg/kg/die per i feti.

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo:

Croscarmellosa sodica
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento:

Alcool polivinilico
Titanio diossido (E 171)
Macrogol 3350
Talco E553b

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Levetiracetam 1000 mg compresse rivestite con film è confezionato in blister in PVC/PVDC-alluminio inseriti in scatole di cartone contenenti 30, 60, 100 e 200 compresse rivestite con film. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pensa Pharma S.p.A.
Via Ippolito Rosellini, 12
20124 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

**AIC 040455040 "1000 mg compresse rivestite con film" 30
compresse in blister PVC/PVDC/AL**

**AIC 040455053 "1000 mg compresse rivestite con film" 60
compresse in blister PVC/PVDC/AL**

**AIC 040455065 "1000 mg compresse rivestite con film" 100
compresse in blister PVC/PVDC/AL**

**AIC 040455077 "1000 mg compresse rivestite con film" 200
compresse in blister PVC/PVDC/AL**

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

18.04.2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO