Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levetiracetam Bluefish 500 mg Compresse rivestite con film

Levetiracetam Bluefish 1000 mg Compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 500 mg di Levetiracetam
Ogni compressa rivestita con film contiene 1000 mg di Levetiracetam

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

500mg:

Compressa rivestita con film di colore giallo, ovale, biconvessa, con dimensioni di 16,30 x 7,60 mm, incisa con la scritta 'L 65', con linea di frattura su un lato e liscia sull'altro lato.

1000mg:

Compressa rivestita con film di colore bianco-bianco avorio, ovale, biconvessa, con dimensioni di 19,10 x 10,30 mm, incisa con la scritta 'L 67', con linea di frattura su un lato e liscia sull'altro lato.

Le compresse possono essere divise in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Levetiracetam è indicato come monoterapia nelle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in adulti e adolescenti a partire dai 16 anni di età con epilessia di nuova diagnosi.

Levetiracetam è indicato come terapia aggiuntiva.

- nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in adulti, adolescenti, bambini e lattanti a partire da 1 mese di età con epilessia.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 12/11/2013

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 12/11/2013

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

La dose iniziale raccomandata è di 250 mg due volte al giorno che deve essere incrementata fino 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, sulla base della risposta clinica. La dose massima è di 1500 mg due volte al giorno.

Terapia aggiuntiva per adulti (≥ 18 anni) e adolescenti (da 12 a 17 anni) con peso uguale o superiore a 50 kg
La dose terapeutica iniziale è di 500 mg due volte al giorno. Questa dose può essere iniziata dal primo giorno di trattamento.

Sulla base della risposta clinica e della tollerabilità, la dose giornaliera può essere aumentata fino 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 o quattro settimane.

Popolazioni speciali

Anziani (a partire dai 65 anni)
Si raccomanda un aggiustamento della posologia nei pazienti anziani con compromissione della funzionalità renale (vedere "Compromissione renale" più sotto).

Compromissione renale
La dose giornaliera deve essere personalizzata in base alla funzione renale.

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

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

Quindi la CLcr viene aggiustata per l'area della superficie corporea (BSA) come segue:

Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

Gruppo	Clearance della creatinina ($ml/min/1{,}73m^2$)	Dose e numero di somministrazioni
Normale	> 80	da 500 a 1500 mg 2 volte al dì
Lieve	50-79	da 500 a 1000 mg 2 volte al dì
Moderato	30-49	da 250 a 750 mg 2 volte al dì
Grave	< 30	da 250 a 500 mg 2 volte al dì
Pazienti con malattia renale allo stadio terminale sottoposti a dialisi (1)	-	da 500 a 1000 mg 1 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 funzione renale compromessa, la dose di levetiracetam deve essere adattata sulla base della funzionalità renale, dal momento che la clearance del levetiracetam è correlata alla funzionalità renale. Questa raccomandazione si basa su uno studio eseguito in pazienti adulti con funzionalità renale compromessa.

Nei giovani adolescenti, nei bambini e negli infanti, la CLcr in $ml/min/1{,}73\ m^2$ può essere stimata dalla determinazione della creatinina sierica (mg/dl) utilizzando la seguente formula (formula di Schwartz):

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

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 negli adolescenti maschi

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

Gruppo	**Clearance della creatinina ($ml/min/1{,}73m^2$)**	**Dose e numero di somministrazioni (1)**	
		Infanti da 1 mese a	Infanti da 6 a 23 mesi,

Agenzia Italiana del Farmaco

		meno di 6 mesi	bambini e adolescenti di peso inferiore a 50 kg
Normale	> 80	da 7 a 21 mg/kg due volte al giorno	da 10 a 30 mg/kg due volte al giorno
Lieve	50-79	da 7 a 14 mg/kg due volte al giorno	da 10 a 20 mg/kg due volte al giorno
Moderato	30-49	da 3,5 a 10,5 mg/kg due volte al giorno	da 5 a 15 mg/kg due volte al giorno
Grave	< 30	da 3,5 a 7 mg/kg due volte al giorno	da 5 a 10 mg/kg due volte al giorno
Pazienti con malattia renale allo stadio terminale sottoposti a dialisi	-	da 7 a 14 mg/kg una volta al giorno (2) (4)	da 10 a 20 mg/kg una volta al giorno (3) (5)

(1) Una soluzione orale deve essere usata per dosi inferiori a 250 mg e per pazienti incapaci di deglutire compresse.
(2) Si raccomanda una dose di carico di 0,5 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 della funzionalità epatica

Non è richiesto adeguamento posologico nei pazienti con compromissione epatica di grado da lieve a moderato. Nei pazienti con grave compromissione della funzione epatica, la clearance della creatinina può fare sottostimare il grado di insufficienza renale.

Pertanto quando la clearance della creatinina è < 60 ml/min/1,73m^2 si raccomanda una riduzione del 50 % della dose di mantenimento giornaliera.

Popolazione pediatrica

Il medico deve prescrivere la forma farmaceutica ed il dosaggio più appropriato in base 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.
Una soluzione orale di levetiracetam 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 inferiori a 250 mg. In tutti i casi sopra citati si deve utilizzare una soluzione orale.

Monoterapia

La sicurezza e l'efficacia di levetiracetam somministrato in monoterapia a bambini e

Agenzia Italiana del Farmaco

adolescenti di età inferiore ai 16 anni non sono state stabilite.
Non vi sono dati disponibili.

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

Una soluzione orale di levetiracetam è la formulazione 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 utilizzata la dose efficace più bassa.

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

Dose raccomandata per infanti dai 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	1500 mg due volte al giorno

[(1)] I bambini con peso uguale o inferiore a 25 kg devono preferibilmente iniziare il trattamento con una soluzione orale.
[(2)] La dose in bambini e adolescenti con peso uguale o superiore a 50 kg 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, inghiottite con una sufficiente quantità di liquido e possono essere assunte con o senza cibo. La dose giornaliera va ripartita a metà in due somministrazioni.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a levetiracetam o ad altri derivati pirrolidonici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Interruzione del trattamento

Agenzia Italiana del Farmaco

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 12/11/2013

Insufficienza renale
La somministrazione di Levetiracetam in pazienti con compromissione renale può richiedere un aggiustamento posologico. Nei 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, tentativo di suicidio, ideazione e comportamento suicidari sono stati riportati in pazienti trattati con antiepilettici (incluso levetiracetam). Una meta-analisi di studi randomizzati e controllati verso placebo, condotti con medicinali antiepilettici, ha mostrato un lieve incremento del rischio di ideazione e comportamento suicida. Il meccanismo di tale rischio non è noto.

Di conseguenza, i pazienti devono essere monitorati per quanto riguarda la comparsa di segni di depressione e/o ideazione e comportamento suicida, e deve essere preso in considerazione un trattamento appropriato. I pazienti (e coloro che se ne prendono cura) devono essere avvisati che, nel caso in cui 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 una influenza sulla crescita e sulla pubertà. Tuttavia, gli effetti a lungo termine sull'apprendimento, l'intelligenza, la crescita, la funzione endocrina, la pubertà e il potenziale riproduttivo nei bambini non sono noti.

La sicurezza e l'efficacia di levetiracetam non sono state valutate accuratamente negli infanti di età inferiore a 1 anno con epilessia. Solo 35 infanti di età inferiore a 1 anno sono stati esposti in studi clinici, di cui solo 13 erano di età inferiore a 6 mesi.

Levetiracetam Bluefish 750 mg contiene giallo tramonto FCF lago di alluminio (E110).
Questo colorante può causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Come negli adulti, nei pazienti pediatrici a cui sono state somministrate dosi fino a 60 mg/kg/die di levetiracetam, non c'è evidenza di interazioni clinicamente significative con altri medicinali.
Una valutazione retrospettiva di interazioni farmacocinetiche in bambini e adolescenti affetti

Agenzia Italiana del Farmaco

da epilessia (da 4 a 17 anni), ha confermato che la terapia aggiuntiva con levetiracetam somministrato per via orale non aveva influenzato le concentrazioni sieriche allo stato stazionario di carbamazepina e valproato somministrati contemporaneamente. Tuttavia, i dati hanno suggerito una clearance del levetiracetam del 20% più elevata nei bambini che assumono medicinali antiepilettici con un effetto di induzione enzimatica. Non è richiesto un aggiustamento della dose.

Probenecid
Probenecid (500 mg quattro volte al giorno), un agente bloccante la 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 sugli altri medicinali secreti con meccanismo attivo, ad es. FANS, sulfamidici e metotrexato, è sconosciuto.

Contraccettivi orali ed altre interazioni farmacocinetiche
Levetiracetam 1000 mg al giorno non ha influenzato la farmacocinetica dei contraccettivi orali (etinilestradiolo e levonorgestrel); i parametri endocrini (ormone luteinizzante e progesterone) non sono stati modificatid. Levetiracetam 2000 mg al giorno non ha influenzato la farmacocinetica di digossina e warfarin; i tempi di protrombina non sono stati modificati. La somministrazione concomitante di digossina, contraccettivi orali e warfarin non ha influenzato la farmacocinetica di levetiracetam.

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

Cibo e alcol
Il grado di assorbimento di levetiracetam non è stato modificato dal cibo, mentre la velocità di assorbimento è risultata leggermente ridotta.

Non sono disponibili dati sulle interazioni di levetiracetam con alcol.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Non sono disponibili dati adeguati sull'utilizzo di Levetiracetam nelle donne gravide. Gli studi sugli 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 alla gravidanza possono alterare le concentrazioni plasmatiche di levetiracetam. Durante la gravidanza è stata osservata una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di levetiracetam. Questa riduzione è più pronunciata durante il terzo trimestre (fino al 60% della concentrazione basale prima della gravidanza). Le donne in gravidanza trattate con levetiracetam devono essere accuratamente seguite dal punto di vista clinico. L'interruzione dei trattamenti antiepilettici può comportare una esacerbazione della malattia che può essere nociva per la madre e per il feto.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 12/11/2013

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 la gravidanza, 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 per l'uomo non è noto.

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

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

4.8 **Effetti indesiderati**

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di eventi avversi presentato di seguito è basato su un'analisi combinata di studi clinici controllati verso placebo che hanno valutato tutte le indicazioni del farmaco, per un totale di 3.416 pazienti trattati con levetiracetam. Questi dati sono integrati con l'uso di levetiracetam in corrispondenti studi di estensione in aperto ed esperienza di post-commercializzazione. Le reazioni avverse più frequentemente segnalate sono state rinofaringite, sonnolenza, cefalea, affaticamento e capogiri. Il profilo di sicurezza di levetiracetam è risultato generalmente simile tra i vari gruppi di età (adulti e pazienti pediatrici) e per le indicazioni approvate per l'epilessia.

Elenco tabulato 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 elencate nella seguente tabella secondo la Classificazione per Sistemi e Organi e per frequenza. Per gli studi clinici, la frequenza è così definita : molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1000, <1/100), raro (≥1/10.000, <1/1000) e molto raro (<1/10.000).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA SOC	Categoria di Frequenza			
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Infezioni ed infestazioni	Rinofaringite			Infezione

Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie del sistema emolinfopoietico			Trombocitopenia, leucopenia	Pancitopenia, neutropenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia	Perdita di peso, aumento di peso	
Disturbi psichiatrici		Depressione, ostilità/ aggressività, ansia, insonnia, nervosismo/irritabilità	Tentativo di suicidio, ideazione suicidaria, disturbo psicotico, comportamento anomalo, allucinazioni, collera, stato confusionale, attacco di panico, labilità affettiva/sbalzi d'umore, agitazione	Suicidio compiuto, disturbo della personalità, alterazione del pensiero
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza, cefalea	Convulsioni, disturbo dell'equilibrio, capogiro, letargia, tremore	Amnesia, compromissione della memoria, anomalie nella coordinazione/ atassia, parestesia, disturbo dell'attenzione	Coreoatetosi, discinesia, ipercinesia
Patologie dell'occhio			Diplopia, visione offuscata	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse		
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale, diarrea, dispepsia, vomito, nausea		Pancreatite
Patologie epatobiliari			Test di funzionalità epatica anormali	Insufficienza epatica, epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash	Alopecia, eczema, prurito,	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme
Patologie del sistema muscolo- scheletrico e del tessuto connettivo			Debolezza muscolare, mialgia	

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 12/11/2013

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia/affaticamento		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Lesioni	

Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

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

Popolazione pediatrica

Nei pazienti di età compresa tra 1 mese e meno di 4 anni, un totale di 190 pazienti sono stati trattati con levetiracetam in studi controllati verso placebo ed in studi di estensione in aperto. Sessanta (60) di questi pazienti sono stati trattati con levetiracetam in studi controllati verso placebo. Nei pazienti di età compresa tra 4 e 16 anni, un totale di 645 pazienti sono stati trattati con levetiracetam in studi controllati verso placebo ed in studi di estensione in aperto. 233 di questi pazienti sono stati trattati con levetiracetam in studi controllati verso placebo. Per entrambe queste fasce di età pediatrica, questi dati sono stati integrati dai risultati dell'esperienza di post-commercializzazione con l'uso di levetiracetam.

Il profilo degli eventi avversi del levetiracetam è generalmente simile per i vari gruppi di età e per le indicazioni approvate per l'epilessia. I risultati relativi alla sicurezza osservati nei pazienti pediatrici negli studi controllati verso placebo sono apparsi coerenti con il profilo di sicurezza di levetiracetam negli adulti, eccetto per le reazioni avverse di tipo comportamentale e psichiatrico che sono risultate più comuni nei bambini rispetto agli adulti. Nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 4 e 16 anni, reazioni quali vomito (molto comune, 11,2%), agitazione (comune, 3,4%), sbalzi d'umore (comune, 2,1%), labilità affettiva (comune, 1,7%), aggressività (comune, 8,2%), comportamento anomalo (comune, 5,6%) e letargia (comune, 3,9%) sono state riportate più frequentemente rispetto ad altre fasce di età o in relazione al profilo di sicurezza generale. Reazioni avverse quali irritabilità (molto comune, 11,7%) e coordinazione anomala (comune, 3,3%) sono state riportate più frequentemente nei lattanti e nei bambini di età compresa tra 1 mese e meno di 4 anni rispetto ad altre fasce di età o in relazione al profilo di sicurezza generale.

Uno studio di sicurezza in doppio cieco e controllato verso placebo sui pazienti pediatrici condotto secondo un disegno di non inferiorità, ha valutato gli effetti cognitivi e neuropsicologici di Levetiracetam nei bambini dai 4 ai 16 anni di età con crisi ad esordio parziale. Levetiracetam è apparso 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, del comportamento aggressivo misurato in maniera standardizzata e sistematica, con l'utilizzo di uno strumento validato (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist – Lista di

Agenzia Italiana del Farmaco

Controllo Comportamentale Infantile di Achenbach).
Tuttavia, i soggetti che hanno assunto Levetiracetam nello studio in aperto di follow-up a lungo termine non hanno manifestato, mediamente, un peggioramento delle loro funzioni comportamentali ed emozionali; in particolare, le valutazioni dell'aggressività nei comportamenti non sono peggiorate rispetto al basale.

4.9 **Sovradosaggio**

Sintomi

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

Trattamento del sovradosaggio

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

La sostanza attiva, levetiracetam, è un derivato pirrolidonico (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 chiarito, 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 correlate a 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

Agenzia Italiana del Farmaco

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 alla potenza della loro protezione antiepilettica nel modello audiogenico di epilessia nel topo. Questo dato suggerisce che l'interazione tra levetiracetam e la proteina 2A della vescicola sinaptica sembra aver parte nel meccanismo d'azione antiepilettica del medicinale.

Effetti farmacodinamici

Levetiracetam induce un'azione di protezione in un'ampia serie 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 sia di epilessia parziale che generalizzata (scarica epilettiforme/risposta fotoparossistica) ha confermato l'ampio spettro del profilo farmacologico di levetiracetam.

Efficacia e sicurezza clinica

Terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in adulti, adolescenti, bambini ed infanti a partire da 1 mese di età con epilessia:

Negli adulti, l'efficacia di 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 del 27,7%, 31,6% e 41,3% per i pazienti trattati rispettivamente con 1000, 2000 o 3000 mg di levetiracetam e del 12,6% per i pazienti trattati con placebo.

Popolazione pediatrica

L'efficacia di levetiracetam nei pazienti pediatrici (da 4 a 16 anni di età), è stata dimostrata in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, che ha incluso 198 pazienti e ha avuto una durata di trattamento di 14 settimane. In questo studio, i pazienti hanno assunto levetiracetam alla dose fissa di 60 mg/kg/die (con due somministrazioni giornaliere).
Il 44,6% dei pazienti trattati con levetiracetam e il 19,6% dei pazienti trattati con placebo ha riportato, 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

Agenzia Italiana del Farmaco

con 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 correlato all'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 6 mesi di età e 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 di efficacia del trattamento è stato il tasso dei pazienti responsivi (percentuale di pazienti con una riduzione della frequenza media giornaliera delle crisi ad esordio parziale ≥ 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 sono stati considerati responsivi. I risultati appaiono coerenti nei diversi gruppi di età. Nel trattamento continuato a lungo termine, l'8,6% dei pazienti è stato libero da crisi per almeno 6 mesi e il 7,8% è stato libero da crisi per almeno 1 anno.

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

L'efficacia del levetiracetam in monoterapia è stata dimostrata in uno studio comparativo di non inferiorità in doppio cieco, a gruppi paralleli verso carbamazepina a rilascio controllato (CR) in 576 pazienti di età uguale o superiore a 16 anni 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.
Nel 73,0% dei pazienti trattati con levetiracetam e nel 72,8% dei pazienti trattati con carbamazepina CR è stata ottenuta un'assenza di crisi per un periodo di sei mesi; 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 rifletteva la pratica clinica, il trattamento antiepilettico concomitante ha potuto essere sospeso in un numero limitato di pazienti che avevano risposto alla terapia aggiuntiva con levetiracetam (36 pazienti adulti su 69).

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

L'efficacia del Levetiracetam è stata dimostrata in uno studio in doppio

Agenzia Italiana del Farmaco

cieco, controllato con placebo della durata di 16 settimane, in pazienti a partire da 12 anni di età affetti da epilessia idiopatica generalizzata 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 2 dosi separate. Il 58,3% dei pazienti trattati con levetiracetam e il 23,3% dei pazienti trattati con placebo ha riportato una riduzione di almeno il 50% dei giorni con crisi miocloniche per settimana. A seguito del trattamento continuato a lungo termine, il 28,6% dei pazienti è risultato libero da crisi miocloniche per almeno 6 mesi ed il 21,0% è rimasto libero da crisi miocloniche per almeno 1 anno.

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

L'efficacia del Levetiracetam è stata dimostrata in uno studio di 24 settimane in doppio cieco, controllato con placebo, che ha incluso adulti, adolescenti ed un numero limitato di bambini affetti da epilessia idiopatica generalizzata 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 tipo Grande Male al risveglio). In questo studio la dose di levetiracetam è stata di 3000 mg/die per gli adulti e gli adolescenti oppure di 60 mg/kg/die per i bambini, somministrata in 2 dosi separate.
Il 72,2% dei pazienti trattati con levetiracetam e il 45,2% dei pazienti trattati con placebo ha riportato una riduzione della frequenza delle crisi PGTC per settimana uguale o superiore al 50%. A seguito del trattamento continuato a lungo termine, il 47,4% dei pazienti è stato libero da crisi tonico-cloniche per almeno 6 mesi e il 31,5% è rimasto libero da crisi tonico-cloniche per almeno 1 anno.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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 o per sesso e razza. Il profilo farmacocinetico è comparabile nei volontari sani e nei pazienti con epilessia.

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

E' stata evidenziata una significativa correlazione tra le concentrazioni nella saliva e nel plasma negli adulti e nei bambini (il rapporto delle concentrazioni saliva/plasma era compreso in un intervallo da 1 a 1,7 per

Agenzia Italiana del Farmaco

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 assoluta orale è prossima al 100 %.
Le concentrazioni al picco plasmatico (C_{max}) sono raggiunte 1,3 ore dopo l'assunzione. Lo stato stazionario è raggiunto dopo due giorni di somministrazione di due dosi quotidiane.
Le concentrazioni al picco plasmatico (C_{max}) sono tipicamente di 31 e 43 µg/ml in seguito rispettivamente ad una singola dose di 1000 mg e ad una dose di 1000 mg ripetuta due volte al giorno.

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

Distribuzione

Non sono disponibili dati sulla distribuzione tissutale nell'uomo.
Nè levetiracetam nè il suo metabolita primario si legano significativamente alle proteine plasmatiche (< 10 %). Il volume di distribuzione di levetiracetam varia approssimativamente da 0,5 a 0,7 l/kg, ed è un valore prossimo al volume totale corporeo di acqua.

Biotrasformazione

Levetiracetam non è ampiamente metabolizzato nell'uomo. La principale via metabolica (24% della dose) è l'idrolisi enzimatica del gruppo acetamide. La produzione del metabolita primario, ucb L057, non è supportata dalle isoforme del citocromo P_{450} epatico. L'idrolisi del gruppo acetamide è stata misurabile in numerosi tessuti, compresi le cellule ematiche. Il metabolita ucb L057 è farmacologicamente inattivo.

Sono stati identificati inoltre 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 identificati hanno rappresentato solo lo 0,6 % della dose.

In vivo non sono state evidenziate interconversioni enantiomeriche nè per levetiracetam nè 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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 12/11/2013

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

Eliminazione
L'emivita plasmatica negli adulti è di 7±1 ore e non si modifica in relazione alla dose, alla via di somministrazione o alla somministrazione ripetuta. La clearance corporea totale media è di 0,96 ml/min/kg.

La principale via di escrezione è quella urinaria, responsabile in media dell'eliminazione del 95% della dose somministrata (approssimativamente il 93% della dose viene escreto entro 48 ore). L'eliminazione fecale rappresenta solo lo 0,3 % della dose.
L'escrezione cumulativa urinaria del 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 viene escreto per filtrazione glomerulare con successivo riassorbimento tubulare e che il metabolita primario è escreto anche mediante secrezione tubulare attiva oltre che attraverso filtrazione glomerulare. L'eliminazione di Levetiracetam è correlata alla clearance della creatinina.

Anziani
Negli anziani l'emivita risulta aumentata di circa il 40 % (da 10 a 11 ore). Ciò è correlato alla riduzione della funzionalità renale in questa popolazione (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione della funzionalità renale

La clearance corporea apparente sia del levetiracetam che del suo metabolita primario è correlata alla 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, basandosi sulla clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.2).

Nei soggetti adulti anurici con patologia 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 è stata del 51% nel corso di una sessione di dialisi tipica di 4 ore.

Compromissione della funzionalità epatica

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 12/11/2013

Nei soggetti con compromissione epatica da lieve a moderata, non è stata rilevata una significativa modificazione della clearance del levetiracetam. Nella maggioranze dei soggetti con funzionalità epatica gravemente compromessa, la clearance del levetiracetam è stata ridotta di oltre il 50 % a causa della concomitante compromissione della funzionalità 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 della somministrazione di una dose singola (20 mg/kg) di una soluzione orale di 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 h) che negli adulti (7,2 h) 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 è risultato significativamente correlato alla clearance apparente (la clearance aumentava all'aumentare del peso corporeo) e al volume di distribuzione apparente. Anche l'età 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 di circa il 20% della clearance apparente del levetiracetam quando co-somministrato con un farmaco antiepilettico induttore enzimatico.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 12/11/2013

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità e potenziale cancerogeno.
Gli effetti avversi non osservati negli studi clinici ma riportati nel ratto ed in misura minore nel topo, a livelli di esposizione simili ai livelli di esposizione nell'uomo e con possibile rilevanza per l'uso clinico, sono stati delle alterazioni epatiche, indici di una risposta adattativa, quali aumento ponderale e ipertrofia centro lobulare, infiltrazione adiposa e innalzamento degli enzimi epatici nel plasma.

Non sono stati osservati effetti negativi sulla fertilità maschile o femminile o sulla capacità riproduttiva nei ratti a dosi fino a 1800 mg/kg/die (6 volte la MRHD *(Maximum Recommended Human Daily Dose* - Dose Massima Giornaliera Raccomandata nell'Uomo) in base ai mg/m^2 o in base all'esposizione) sia nella generazione parentale che nella generazione F1.

Due studi sullo sviluppo embriofetale (EFD: *Embryo-Fetal Development*) sono stati condotti in ratti a 400, 1200 e 3600 mg/kg/die. Alla dose di 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 – Livello senza Effetto Avverso Osservabile) è stato di 3600 mg/kg/die per ratti femmina gravide (12 volte la MRHD in base ai mg/m^2) e di 1200 mg/kg/die per i feti.

Quattro studi sullo sviluppo embriofetale 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 ed una diminuzione del peso fetale in associazione ad una maggiore incidenza di feti con anomalie cardiovascolari/scheletriche. Il NOAEL è stato <200 mg/kg/die per le madri e 200 mg/kg/die per i feti (equivalente alla MRHD in base ai mg/m^2).

Uno studio sullo sviluppo peri- e post-natale è stato condotto sui ratti con dosi di levetiracetam di 70, 350 e 1800 mg/kg/die. Il NOAEL è stato ≥ 1800 mg/kg/die per le femmine F0 e per la generazione F1 per quanto riguarda la sopravvivenza, la crescita e lo sviluppo fino allo svezzamento (6 volte la MRHD in base ai mg/m^2).

Studi nel ratto e nel cane, nell'animale neonato e giovane, hanno dimostrato che non si manifestano effetti avversi in alcuno degli endpoint standard di sviluppo o di maturazione a dosi fino a 1800 mg/kg/die (6 – 17 volte la MRHD in base ai mg/m^2).

Valutazione del rischio ambientale (Environmental Risk Assessment, ERA)

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 12/11/2013

E’ improbabile che l’uso di Levetiracetam, in accordo con le informazioni riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, abbia come risultato un impatto ambientale inaccettabile (vedere paragrafo 6.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:
Croscarmellosa sodica
Povidone K-30
Silice colloidale anidra
Magnesio Stearato (E470b)

Rivestimento della compressa:

500 mg:
Opadry II 85F82874 Giallo contenente:
Alcol polivinilico parzialmente idrolizzato
Titanio diossido (E171)
Macrogol 3350
Talco
Ossido di ferro giallo (E172)

1000 mg:
Opadry II 85F18422 Bianco contenente:
Alcol polivinilico parzialmente idrolizzato
Titanio diossido (E171)
Macrogol 3350
Talco

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 12/11/2013

Levetiracetam Bluefish Compresse rivestite con film 500 mg e 1000 mg sono confezionate in blister in PVC- Alluminio. I blister sono a loro volta inseriti in scatole di cartone insieme al foglio illustrativo e sono disponibili nelle seguenti confezioni:

500 mg: confezioni da 30, 50, 60, 100, 120, 200 compresse rivestite con film

1000 mg: confezioni da 30, 50, 60, 100, 200 compresse rivestite con film

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bluefish Pharmaceuticals AB

Torsgatan 11
111 23 Stoccolma
Svezia

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 12/11/2013

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

040427015 - "500 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/Al

040427027 - "500 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/Al

040427039 - "500 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister PVC/Al

040427041 - "500 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/Al

040427054 - "500 mg compresse rivestite con film" 120 compresse in blister PVC/Al

040427066 - "500 mg compresse rivestite con film" 200 compresse in blister PVC/Al
040427078 - "1000 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/Al

040427080 - "1000 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/Al

040427092 - "1000 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister PVC/Al

040427104 - "1000 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/Al

040427116 - "1000 mg compresse rivestite con film" 200 compresse in blister PVC/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

09/02/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Gennaio 2012

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 12/11/2013