

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levetiracetam SUN 100 mg/mL concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL contiene 100 mg di levetiracetam.

Ogni flaconcino da 5 mL contiene 500 mg di levetiracetam.

Eccipienti con effetti noti

Ogni flaconcino contiene 19 mg di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Liquido limpido, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Levetiracetam SUN è indicato quale terapia aggiuntiva

- nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza secondaria generalizzazione in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 4 anni di età con epilessia
- nel trattamento delle crisi miocloniche in adulti 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

Levetiracetam SUN concentrato è una alternativa per i pazienti quando non è temporaneamente possibile la somministrazione orale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La terapia con Levetiracetam può essere iniziata con la somministrazione endovenosa oppure orale. La conversione alla somministrazione endovenosa da quella orale o viceversa, può essere fatta direttamente senza titolazione. Devono essere mantenute la dose totale giornaliera e la frequenza di somministrazione.

Crisi ad esordio parziale

Il dosaggio raccomandato per la monoterapia (a partire dai 16 anni di età) e per la terapia aggiuntiva è lo stesso, come indicato di seguito.

Tutte le indicazioni

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. Tuttavia, potrà essere somministrata una dose iniziale inferiore di 250 mg due volte al giorno su valutazione del medico della riduzione delle crisi rispetto ai possibili effetti indesiderati. Questa potrà essere aumentata a 500 mg due volte al giorno dopo due settimane.

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 250 mg o 500 mg due volte al giorno ogni due fino a quattro settimane.

Adolescenti (da 12 a 17 anni) di peso inferiore a 50 kg e bambini da i 4 anni di età

Il medico deve prescrivere la forma farmaceutica, la formulazione ed il dosaggio più appropriati in base al peso, all'età e alla dose. Per gli aggiustamenti del dosaggio in base al peso, fare riferimento al paragrafo "Popolazione pediatrica".

Durata del trattamento

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

Interruzione del trattamento

Se si deve interrompere il trattamento con levetiracetam si raccomanda una sospensione graduale (ad es. negli adulti e negli adolescenti di peso superiore a 50 kg: diminuzione di 500 mg due volte al giorno ad intervalli di tempo compresi tra due e quattro settimane; nei bambini e negli adolescenti di peso inferiore a 50 kg: la diminuzione della dose non deve superare i 10 mg/kg due volte al giorno ogni due settimane).

Popolazioni speciali

Anziani (dai 65 anni in poi)

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

Compromissione renale

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

Per i pazienti adulti, fare riferimento alla successiva tabella e modificare la posologia come indicato. Per utilizzare questa tabella posologica è necessario valutare la clearance della creatinina del paziente (CLcr) in mL/min. La CLcr in mL/min può essere calcolata dalla determinazione della creatinina sierica (mg/dL) utilizzando, 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 numero di somministrazioni
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 nefropatia allo stadio terminale (ESRD) 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 compromissione 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 compromissione renale.

Nei giovani adolescenti e nei bambini, la CL_{Cr}, in mL/min/1,73 m², può essere stimata dalla determinazione della creatinina sierica (in mg/dL) utilizzando la seguente formula (formula di Schwartz):

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

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

Aggiustamento posologico per bambini ed adolescenti di peso inferiore ai 50 kg con funzionalità renale alterata

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

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

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

Compromissione epatica

Non è richiesto adeguamento posologico nei pazienti con compromissione epatica di grado da lieve a moderato. In pazienti con grave insufficienza epatica, la clearance della creatinina può far sottostimare il grado di insufficienza renale. Pertanto quando la clearance della creatinina è < 60 mL/min/1,73 m² si raccomanda una riduzione del 50% della dose di mantenimento giornaliera.

Popolazione pediatrica

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

Monoterapia

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

Adolescenti (16 e 17 anni di età) del peso di 50 kg o superiore con crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria con epilessia di nuova diagnosi.

*Fare riferimento al paragrafo di cui sopra su **Adulti (≥18 anni) ed adolescenti (da 12 a 17 anni) del peso di 50 kg o superiore.***

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

La dose terapeutica iniziale è di 10 mg/kg due volte al giorno.

Sulla base della risposta clinica e della tollerabilità, la dose può essere aumentata fino a 30 mg/kg due volte al giorno. Gli aggiustamenti posologici non devono superare aumenti o diminuzioni di 10 mg/kg due volte al giorno ogni due settimane. Deve essere usata la dose efficace più bassa per tutte le indicazioni.

La dose in bambini di 50 kg o più è la stessa degli adulti per tutte le indicazioni.

Fare riferimento al paragrafo di cui sopra su **Adulti (≥18 anni) ed adolescenti (da 12 a 17 anni) del peso di 50 kg o superiore** per tutte le indicazioni.

Dose raccomandata per bambini ed adolescenti:

Peso	Dose iniziale: 10 mg/kg due volte al giorno	Dose massima: 30 mg/kg 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 una soluzione orale.

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

Terapia aggiuntiva per infanti e bambini al di sotto dei 4 anni

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

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

Modo di somministrazione

Levetiracetam SUN concentrato è destinato soltanto all'uso endovenoso e la dose raccomandata deve essere diluita in almeno 100 mL di un diluente compatibile e somministrata per via endovenosa come

infusione endovenosa di 15 minuti (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Compromissione renale

La somministrazione di levetiracetam in pazienti con danno 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).

Lesione renale acuta

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

Conta delle cellule ematiche

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

Suicidio

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

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

Comportamenti anormali e aggressivi

Levetiracetam può causare sintomi psicotici e comportamenti anormali comprese irritabilità e aggressività. I pazienti trattati con levetiracetam devono essere monitorati per lo sviluppo di segni psichiatrici che indichino cambiamenti importanti di umore e/o personalità. Se si notano tali comportamenti, si deve considerare la modifica o una sospensione graduale del trattamento. In caso di sospensione del trattamento, bisogna fare riferimento al paragrafo 4.2.

Peggioramento delle crisi convulsive

Come per altri tipi di farmaci antiepilettici, levetiracetam può raramente aggravare la frequenza o la gravità delle crisi convulsive. Questo effetto paradossale è stato segnalato principalmente entro il primo mese dopo l'inizio di levetiracetam o l'aumento della dose ed è risultato reversibile dopo l'interruzione del farmaco o la riduzione della dose. I pazienti devono essere avvertiti della necessità di consultare immediatamente il proprio medico in caso di aggravamento dell'epilessia.

Prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma

Rari casi di prolungamento dell'intervallo QT all'ECG sono stati osservati durante la sorveglianza post-marketing. Levetiracetam deve essere usato con cautela in pazienti con prolungamento dell'intervallo QTc, in pazienti trattati contemporaneamente con farmaci che influenzano l'intervallo QTc o in pazienti con patologie cardiache pre-esistenti rilevanti o alterazioni elettrolitiche.

Popolazione pediatrica

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 sul potenziale riproduttivo nei bambini non sono noti.

Eccipienti

Questo medicinale contiene 2,5 mmol (oppure 57 mg) di sodio per singola dose massima (0,8 mmol (o 19 mg) per flaconcino). Questo deve essere tenuto in considerazione nei pazienti sottoposti a dieta iposodica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Medicinali antiepilettici

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

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.

Metotressato

È stato riportato che la cosomministrazione di levetiracetam e metotressato diminuisce la clearance di metotressato, risultante in una concentrazione ematica di metotressato aumentata/prolungata fino a livelli potenzialmente tossici. I livelli di metotressato e levetiracetam nel sangue devono essere monitorati attentamente nei pazienti trattati con entrambe le sostanze.

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.

Alcol

Non sono disponibili dati sulla interazione di levetiracetam con alcol.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Deve essere richiesto il parere di uno specialista nel caso di donne in età fertile. Quando una donna sta pianificando una gravidanza, il trattamento con levetiracetam deve essere riconsiderato. Come con tutti i medicinali antiepilettici, l'improvvisa interruzione di levetiracetam deve essere evitata, in quanto ciò potrebbe portare alla comparsa improvvisa di crisi convulsive che potrebbero avere gravi conseguenze per la donna e per il nascituro. Si deve preferire la monoterapia ogni qualvolta sia

possibile, poiché la terapia con più farmaci antiepilettici potrebbe essere associata ad un più alto rischio di malformazioni congenite rispetto alla monoterapia, a seconda degli antiepilettici dati in associazione.

Gravidanza

Un ampio numero di dati post-marketing in donne in gravidanza esposte a levetiracetam in monoterapia (più di 1.800, in più di 1.500 delle quali l'esposizione si è verificata durante il 1° trimestre) non suggeriscono un aumento del rischio di malformazioni congenite maggiori. Sono disponibili solo limitate evidenze sullo sviluppo neurologico di bambini esposti a levetiracetam in monoterapia in utero. Tuttavia, studi epidemiologici recenti (su circa 100 bambini) non suggeriscono un aumento del rischio di disturbi o ritardi dello sviluppo neurologico.

Levetiracetam può essere usato durante la gravidanza, se, dopo attenta valutazione, ciò viene considerato clinicamente necessario. In tal caso, si raccomanda la più bassa dose efficace.

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.

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

Levetiracetam ha bassa o moderata influenza 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

Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono state rinofaringite, sonnolenza, cefalea, stanchezza e capogiro.

Il profilo delle reazioni avverse di seguito presentato si basa sull'analisi degli studi clinici controllati verso placebo aggregati, relativi a tutte le indicazioni studiate, per un totale di 3416 pazienti trattati con levetiracetam. Questi dati sono integrati con l'uso di levetiracetam in corrispondenti studi di estensione in aperto, così come dall'esperienza post-marketing. Il profilo di sicurezza del levetiracetam è generalmente simile nell'ambito dei diversi gruppi di età (pazienti adulti e pediatrici) e delle indicazioni approvate nel trattamento dell'epilessia. Dal momento che l'esposizione a levetiracetam per uso endovenoso è limitata e poiché la formulazione orale e quella endovenosa sono bioequivalenti, le informazioni sulla sicurezza di levetiracetam per uso endovenoso si basano su quelle di levetiracetam per uso orale.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate nel corso di studi clinici (adulti, adolescenti, bambini ed infanti di età superiore ad 1 mese) e nell'esperienza post-marketing sono elencate nella seguente tabella in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità e la loro frequenza è così definita: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$).

Classificazione per sistemi es organi (MedDRA)	Categoria di frequenza			
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
<u>Infezioni ed infestazioni</u>	Rinofaringite			Infezione
<u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u>			Trombocitopenia, leucopenia	Pancitopenia, neutropenia, agranulocitosi
<u>Disturbi del sistema immunitario</u>				Reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), ipersensibilità (incluso angioedema e anafilassi)
<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u>		Anoressia	Perdita di peso, aumento di peso	Iponatremia
<u>Disturbi psichiatrici</u>		Depressione, ostilità/aggressività, ansia, insonnia, nervosismo/irritabilità	Tentato suicidio, idea suicida, disturbo psicotico, comportamento anormale, allucinazioni, collera, stato confusionale, attacco di panico, labilità affettiva/sbalzi d'umore, agitazione	Suicidio riuscito, disturbo della personalità, pensiero anormale, delirium
<u>Patologie del sistema nervoso</u>	Sonnolenza, cefalea	Convulsione, disturbo dell'equilibrio, capogiro, letargia, tremore	Amnesia, compromissione della memoria, coordinazione anormale/atassia, parestesia, alterazione dell'attenzione	Coreoatetosi, discinesia, ipercinesia, alterazione dell'andatura. emcefalopatia, aggravamento delle crisi convulsive, sindrome neurolettica maligna*
<u>Patologie dell'occhio</u>			Diplopia, visione offuscata	
<u>Patologie dell'orecchio e del labirinto</u>		Vertigine		
<u>Patologie cardiache</u>				QT prolungato all'elettrocardiogramma

<u>Classificazione per sistemi es organi (MedDRA)</u>	<u>Categoria di frequenza</u>			
	<u>Molto comune</u>	<u>Comune</u>	<u>Non comune</u>	<u>Raro</u>
<u>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</u>		Tosse		
<u>Patologie gastrointestinali</u>		Dolore addominale, diarrea, dispepsia, vomito, nausea		Pancreatite ⁽¹⁾
<u>Patologie epatobiliari</u>			Test della funzionalità epatica anormali	Insufficienza epatica, epatite
<u>Patologie renali e urinarie</u>				Lesione renale acuta
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u>		Eruzione cutanea	Alopecia, eczema, prurito	Necrosi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme ⁽¹⁾
<u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</u>			Debolezza muscolare, mialgia	Rabdomiolisi e creatinfosfochinasi ematica aumentata*
<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u>		Astenia/stanchezza		
<u>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</u>			Traumatismo	

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

Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

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

Si sono verificati casi di encefalopatia, in genere all'inizio del trattamento (da pochi giorni a qualche mese), e sono risultati reversibili dopo l'interruzione del trattamento.

Popolazione pediatrica

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

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

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

Uno studio di sicurezza sui pazienti pediatrici, condotto secondo un disegno di non inferiorità, in doppio cieco e controllato verso placebo, ha valutato gli effetti cognitivi e neuro-psicologici di levetiracetam in bambini da 4 a 16 anni di età con crisi ad esordio parziale. Levetiracetam 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, del comportamento aggressivo misurato in maniera standardizzata e sistematica, con l'utilizzo di uno strumento validato (*CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist*). Tuttavia, i soggetti che hanno assunto levetiracetam nello studio in aperto di follow-up a lungo termine non hanno manifestato, 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 riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

Trattamento del sovradosaggio

Non esiste un antidoto specifico per levetiracetam. Il trattamento del sovradosaggio di levetiracetam dovrà essere sintomatico e può includere l'emodialisi. L'efficienza di estrazione mediante dialisi è del 60% per levetiracetam e del 74% per il metabolita primario.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

La sostanza attiva, levetiracetam, è un derivato pirrolidonico (S-enantiomero

dell' 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. 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 aver parte nel meccanismo d'azione antiepilettica del medicinale.

Effetti farmacodinamici

Levetiracetam induce un'azione di protezione in un ampio spettro di modelli animali di epilessia parziale e generalizzata primaria, senza avere un effetto pro-convulsivante. Il metabolita primario è inattivo.

Nell'uomo l'attività in condizioni di epilessia sia parziale che generalizzata (scarica epilettiforme/risposta fotoparossistica) ha confermato l'ampio spettro del profilo farmacologico del levetiracetam.

Efficacia e sicurezza clinica

Terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza secondaria generalizzazione in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 4 anni di età con epilessia

Negli adulti l'efficacia del levetiracetam è stata dimostrata in 3 studi in doppio cieco, controllati con placebo con dosi di 1.000 mg, 2.000 mg o 3.000 mg/die, suddivise in 2 somministrazioni, per una durata di trattamento fino a 18 settimane. In una analisi globale, la percentuale di pazienti che ha ottenuto una riduzione della frequenza delle crisi ad esordio parziale per settimana, nel periodo di trattamento a dose stabile (12/14 settimane), uguale o superiore al 50% rispetto al basale, è stata di 27,7%, 31,6% e 41,3% dei pazienti trattati rispettivamente con 1.000, 2.000 o 3.000 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.

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

Monoterapia nel trattamento delle crisi 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 – 1.200 mg/die o levetiracetam 1.000 – 3.000 mg/die e il trattamento ha avuto una durata fino a 121 settimane in base alla risposta.

La libertà dalle crisi per un periodo di 6 mesi è stata ottenuta nel 73,0% dei pazienti trattati con levetiracetam e nel 72,8% dei pazienti trattati con carbamazepina CR; la differenza assoluta corretta tra i trattamenti è stata dello 0,2% (95% CI: 7,8 - 8,2). Più di metà dei soggetti sono rimasti liberi da crisi per 12 mesi (56,6% e 58,5% dei soggetti trattati rispettivamente con levetiracetam e carbamazepina CR).

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

Terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi miocloniche in adulti ed 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 3.000 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 ed 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 3.000 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 un anno.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il profilo farmacocinetico è stato descritto a seguito della somministrazione orale. Una singola dose di 1.500 mg di levetiracetam diluita in 100 mL di un diluente compatibile ed infusa endovena nell'arco di 15 minuti è bioequivalente a 1.500 mg di levetiracetam assunti per via orale somministrati in forma di tre compresse da 500 mg.

È stata valutata la somministrazione endovenosa di dosi fino a 4000 mg diluite in 100 mL di una soluzione allo 0,9% di cloruro di sodio infuse nell'arco di 15 minuti e di dosi fino a 2.500 mg diluite in 100 mL di una soluzione allo 0,9% di cloruro di sodio infuse nell'arco di 5 minuti. I profili di

farmacocinetica e di sicurezza non hanno identificato nessuna implicazione riguardante la sicurezza.

Levetiracetam è un composto altamente solubile e permeabile. Il profilo farmacocinetico è lineare con una scarsa variabilità intra- ed inter-individuale. Non c'è modificazione della clearance dopo somministrazioni ripetute. Il profilo farmacocinetico di levetiracetam indipendente dal tempo è stato confermato a seguito della infusione endovenosa di 1.500 mg per 4 giorni con un dosaggio b.i.d. Non c'è evidenza di alcuna rilevante variabilità circadiana e per sesso e razza. Il profilo farmacocinetico è comparabile nei volontari sani e nei pazienti con epilessia.

Adulti e adolescenti

Distribuzione

Il picco di concentrazione plasmatica (C_{max}) osservato in 17 soggetti a seguito di una dose endovenosa singola di 1.500 mg infusa nell'arco di 15 minuti è stato di $51 \pm 19 \mu\text{g/mL}$ (media aritmetica \pm deviazione standard).

Non sono disponibili dati sulla distribuzione tissutale nell'uomo. Né levetiracetam né il suo metabolita primario si legano significativamente alle proteine plasmatiche (< 10%). Il volume di distribuzione 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 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, basandosi sulla clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.2).

Nei soggetti adulti anurici con nefropatia 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)

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

In seguito ad una singola somministrazione orale (20 mg/kg) in bambini (da 6 a 12 anni) con epilessia, l'emivita di levetiracetam è risultata di 6 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.

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 a un 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, 1.200 e 3.600 mg/kg/die. A 3.600 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 3.600 mg/kg/die per ratti femmina gravide (12 volte la dose massima giornaliera raccomandata nell'uomo (MRHD) in base ai mg/m²) e 1.200 mg/kg/die per i feti.

Quattro studi sullo sviluppo embrio-fetale sono stati condotti sui conigli utilizzando dosi di 200, 600, 800, 1.200 e 1.800 mg/kg/die. La dose di 1.800 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 a un mg/m²).

Uno studio sullo sviluppo peri- e post-natale è stato condotto su ratti con dosi di levetiracetam di 70, 350, 1.800 mg/kg/die. Il NOAEL è stato ≥ 1.800 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 a un 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 1.800 mg/kg/die (6 – 17 volte la MRHD in base a un mg/m²).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio acetato triidrato
Acido acetico glaciale
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere mescolato con altri prodotti medicinali ad eccezione di quelli citati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non refrigerare o congelare

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Levetiracetam SUN è confezionato in flaconcini di vetro (Tipo I) tubulari con tappi di gomma di bromobutile grigi da 20 mm sigillati con un sigillo flip top di alluminio bianco. Ogni astuccio contiene 10 flaconcini.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Vedere la tabella 1 per la preparazione e la somministrazione raccomandate di Levetiracetam SUN concentrato per soluzione per infusione per ottenere una dose giornaliera totale di 500 mg, 1.000 mg, 2.000 mg o 3.000 mg suddivisa in due dosi.

Tabella 1. Preparazione e somministrazione di Levetiracetam SUN concentrato per soluzione per infusione.

Dose	Volume prelevato	Volume di diluente	Tempo di infusione	Frequenza di somministrazione	Dose totale giornaliera
250 mg	2,5 mL (mezzo flaconcino da 5 mL)	100 mL	15 minuti	Due volte al giorno	500 mg/die
500 mg	5 mL (un flaconcino da 5 mL)	100 mL	15 minuti	Due volte al giorno	1.000 mg/die
1.000 mg	10 mL (due flaconcini da 5 mL)	100 mL	15 minuti	Due volte al giorno	2.000 mg/die
1.500 mg	1 mL (tre flaconcini da 5 mL)	100 mL	15 minuti	Due volte al giorno	3.000 mg/die

Questo medicinale è destinato ad essere utilizzato in una sola volta e qualsiasi soluzione inutilizzata deve essere eliminata.

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

Diluenti:

- Sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile
- Ringer lattato soluzione iniettabile
- Destrosio 50 mg/mL (5%) soluzione iniettabile

Il medicinale che presenti particolato o torbidità non deve essere utilizzato.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp

Paesi Bassi

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/741/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14 Dicembre 2011

Data del rinnovo più recente: 14 Novembre 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
NL-2132 JH Hoofddorp
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di Gestione del Rischio (RMP)**

Non pertinente.