

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ITALEPT 500 mg compresse rivestite con film

ITALEPT 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.

Compressa gialla, di forma oblunga, con linea di incisione, di circa 18 mm di lunghezza, con la scritta "LEV 500" impressa su un lato e una linea di incisione centrale su entrambi i lati. La compressa può essere divisa in due metà uguali.

Compressa bianca, di forma oblunga, con linea di incisione, di circa 22 mm di lunghezza, con la scritta "LEV 1000" impressa su un lato e linea di incisione centrale su entrambi i lati. La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

ITALEPT è indicato quale terapia aggiuntiva

- nel trattamento delle crisi convulsive ad esordio parziale con o senza secondaria generalizzazione in adulti, adolescenti, bambini e infanti a partire da 1 mese di età con epilessia;
- nel trattamento delle crisi miocloniche in adulti ed adolescenti a partire da 12 anni di età con epilessia mioclonica giovanile;
- nel trattamento delle crisi convulsive tonico-cloniche generalizzate primarie in adulti ed adolescenti a partire da 12 anni di età con epilessia idiopatica generalizzata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

La dose iniziale raccomandata è 250 mg due volte al giorno, da aumentare fino a una dose terapeutica iniziale di 500 mg due volte al giorno dopo due settimane. La dose può essere ulteriormente aumentata di 250 mg due volte al giorno ogni due settimane sulla base della risposta clinica. La dose massima è di 1500 mg due volte al giorno.

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

La dose terapeutica iniziale è 500 mg due volte al giorno. Questa dose può essere iniziata dal primo giorno di trattamento.

Sulla base della risposta clinica e della tollerabilità, la dose giornaliera può essere aumentata fino ad un massimo di 1500 mg due volte al giorno. Gli aggiustamenti posologici possono essere fatti con aumenti o diminuzioni di 500 mg due volte al giorno ogni 2 - 4 settimane.

Interruzione del trattamento

In accordo con la pratica clinica corrente, se si deve interrompere il trattamento con ITALEPT si raccomanda una sospensione graduale (ad es. negli adulti e negli adolescenti di peso superiore a 50 kg: diminuzione di 500 mg due volte al giorno ad intervalli di tempo compresi tra due e quattro settimane; negli infanti di età superiore ai 6 mesi, nei bambini e negli adolescenti di peso inferiore a 50 kg: la diminuzione della dose non deve superare i 10 mg/kg due volte al giorno ogni due settimane; negli infanti (di età inferiore a 6 mesi): la diminuzione della dose non deve superare i 7 mg/kg due volte al giorno ogni due settimane).

Popolazioni speciali

Anziani (da 65 anni in poi)

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

Compromissione renale

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

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

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

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

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

Gruppo	Clearance della creatinina (ml/min/1,73m ²)	Dose e numero di somministrazioni
Normale	> 80	500 - 1500 mg due volte al giorno
Lieve	50-79	500 - 1000 mg due volte al giorno
Moderata	30-49	250 - 750 mg due volte al giorno
Severa	< 30	250 - 500 mg due volte al giorno
Pazienti con malattia renale allo stadio finale sottoposti a dialisi ⁽¹⁾		500 - 1000 mg una volta al giorno ⁽²⁾

⁽¹⁾ Una dose di carico pari a 750 mg è raccomandata nel primo giorno di trattamento con levetiracetam.

⁽²⁾ Dopo la dialisi si raccomanda una dose supplementare compresa tra 250 e 500 mg.

Per bambini con ridotta funzionalità renale, la dose di levetiracetam deve essere adattata sulla base della funzionalità renale, perché la clearance del levetiracetam è

correlata alla funzionalità renale. Questa raccomandazione si basa su uno studio condotto su pazienti adulti con ridotta funzionalità renale.

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

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

ks= 0,45 negli infanti nati a termine, di età fino a 1 anno; ks= 0,55 nei bambini di età inferiore a 13 anni e nelle femmine adolescenti; ks= 0,7 nei maschi adolescenti.

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

Gruppo	Clearance della creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Dose e frequenza ⁽¹⁾	
		Infanti da 1 mese a meno di 6 mesi	Infanti da 6 a 23 mesi, bambini e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg
Normale	> 80	7 - 21 mg/kg (0,07 - 0,21 ml/kg) due volte al giorno	10 - 30 mg/kg (0,10 - 0,30 ml/kg) due volte al giorno
Lieve	50-79	7 - 14 mg/kg (0,07 - 0,14 ml/kg) due volte al giorno	10 - 20 mg/kg (0,10 - 0,20 ml/kg) due volte al giorno
Moderata	30-49	3,5 - 10,5 mg/kg (0,035 - 0,105 ml/kg) due volte al giorno	5 - 15 mg/kg (0,05 - 0,15 ml/kg) due volte al giorno
Severa	< 30	3,5 - 7 mg/kg (0,035 - 0,07 ml/kg) due volte al giorno	5 - 10 mg/kg (0,05 - 0,10 ml/kg) due volte al giorno
Pazienti con malattia renale allo stadio finale sottoposti a dialisi	--	7 - 14 mg/kg (0,07 - 0,14 ml/kg) una volta al giorno ^{(2) (4)}	10 - 20 mg/kg (0,10 - 0,20 ml/kg) una volta al giorno ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Utilizzare ITALEPT soluzione orale per dosi inferiori a 250 mg, per dosi non multiple di 250 mg quando non è possibile ottenere la dose raccomandata assumendo un numero multiplo di compresse, e per i pazienti incapaci di deglutire le compresse.

⁽²⁾ Si raccomanda una dose di carico di 10,5 mg/kg il primo giorno di trattamento con levetiracetam.

⁽³⁾ Si raccomanda una dose di carico di 15 mg/kg il primo giorno di trattamento con levetiracetam.

⁽⁴⁾ Dopo la dialisi, si raccomanda una dose supplementare di 3,5 - 7 mg/kg.

⁽⁵⁾ Dopo la dialisi, si raccomanda una dose supplementare di 5 - 10 mg/kg.

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

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

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

Monoterapia

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

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

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

Per i bambini dai 6 anni in su, ITALEPT soluzione orale deve essere utilizzato per dosi inferiori ai 250 mg, per dosi non multiple di 250 mg quando la dose raccomandata non è raggiungibile con più compresse, e per i pazienti incapaci di deglutire le compresse. Deve essere utilizzata la più bassa dose efficace. La dose iniziale per un bambino o un adolescente di 25 kg deve essere 250 mg due volte al giorno, con una dose massima di 750 mg due volte al giorno. La dose in bambini di 50 kg o più è uguale a quella degli adulti.

Terapia aggiuntiva per lattanti 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, deglutite con una sufficiente quantità di liquido e possono essere assunte con o senza cibo. La dose giornaliera va ripartita in due somministrazioni uguali.

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

Suicidio

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

Di conseguenza, i pazienti devono essere monitorati per quanto riguarda la comparsa

di segni di depressione e/o idea e comportamento suicida, e deve essere preso in considerazione un trattamento appropriato. I pazienti (e coloro che se ne prendono cura) devono essere avvisati che, nel caso in cui compaiano segni di depressione e/o idea o comportamento suicida, è necessario consultare un medico.

Popolazione pediatrica

La formulazione in compresse non è adatta all'uso nella prima infanzia e nei bambini di età inferiore a 6 anni.

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

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 cui sono state somministrate dosi fino a 60 mg/kg/die di levetiracetam, non c'è evidenza di interazioni clinicamente significative con altri medicinali.

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

Probenecid

Il probenecid (500 mg quattro volte al giorno), un agente bloccante della secrezione tubulare renale, ha mostrato di inibire la clearance renale del metabolita primario, ma non di levetiracetam. Tuttavia, la concentrazione di questo metabolita rimane bassa.

Metotressato

E' stato riportato che la somministrazione concomitante di levetiracetam e metotressato diminuisce la clearance del metotressato, con conseguente concentrazione ematica di metotrexato aumentata/prolungata fino a livelli potenzialmente tossici. I livelli ematici di metotressato e levetiracetam devono essere attentamente monitorati nei pazienti trattati in concomitanza con i due farmaci.

Contraccettivi orali e altre interazioni farmacocinetiche

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

Lassativi

Sono stati riportati casi isolati di diminuita efficacia di levetiracetam quando il lassativo osmotico macrogol è stato somministrato in concomitanza con levetiracetam per via orale. Pertanto, macrogol non deve essere assunto per via orale da un'ora prima ad un'ora dopo l'assunzione di levetiracetam.

Cibo e alcool

L'entità dell'assorbimento di levetiracetam non è stata modificata dal cibo, ma la velocità di assorbimento era lievemente ridotta. Non sono disponibili dati sulle interazioni di levetiracetam con l'alcool.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza Dati post-marketing di diversi registri prospettici di gravidanza hanno documentato i risultati della esposizione a levetiracetam in monoterapia in più di 1000 donne durante il primo trimestre di gravidanza. Nel complesso, questi dati non suggeriscono un sostanziale aumento del rischio di malformazioni congenite maggiori, sebbene un rischio teratogeno non possa essere completamente escluso. La terapia con più farmaci antiepilettici è associata ad un più alto rischio di malformazioni congenite rispetto alla monoterapia e, pertanto, la monoterapia deve essere presa in considerazione. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). ITALEPT non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi, a meno che non sia clinicamente necessario. Le alterazioni fisiologiche durante la gravidanza possono influenzare le concentrazioni di levetiracetam. Durante la gravidanza, è stata osservata una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di levetiracetam. Questa riduzione è più pronunciata durante il terzo trimestre (fino al 60% della concentrazione basale prima della gravidanza). Le donne in gravidanza trattate con levetiracetam devono essere accuratamente seguite dal punto di vista clinico. L'interruzione dei trattamenti antiepilettici può comportare una esacerbazione della malattia che può essere nociva per la madre e per il feto.

Allattamento

Levetiracetam è escreto nel latte materno. Pertanto, l'allattamento con latte materno non è raccomandato. Tuttavia, se il trattamento con levetiracetam è necessario durante l'allattamento, deve essere valutato il rapporto rischio/beneficio del trattamento, tenendo in considerazione l'importanza dell'allattamento 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 una 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 sia stato accertato che la loro abilità ad eseguire queste attività non sia compromessa.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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 3.416 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.

Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono state rinofaringite, sonnolenza,

cefalea, affaticamento e capogiro. 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.

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 tabella seguente secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità e la loro frequenza è definita come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) e molto raro ($< 1/10.000$).

Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Categoria di frequenza			
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Infezioni ed infestazioni	Rinofaringite			Infezione
Patologie del sistema emolinfopoietico			Trombocitopenia, leucopenia	Pancitopenia, neutropenia, agranulocitosi
Disturbi del sistema immunitario				Reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), Ipersensibilità (incluso angioedema e anafilassi)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia	Perdita di peso, aumento di peso	Ipонатриemia
Disturbi psichiatrici		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 normale
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza, cefalea	Convulsione, disturbo dell'equilibrio, capogiro, letargia, tremore	Amnesia, compromissione della memoria, coordinazione anormale/atassia, parestesia, alterazione dell'attenzione	Coreoatetosi, discinesia, percinesia
Patologie dell'occhio			Diplopia, visione offuscata	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigine		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse		
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale, diarrea, dispepsia, vomito, nausea		Pancreatite

Patologie epatobiliari			Test della 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 muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Debolezza muscolare, mialgia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia/affaticamento		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Traumatismo	

Descrizione di determinate reazioni avverse

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

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

Popolazione pediatrica

In pazienti di età compresa tra 1 mese e meno di 4 anni, un totale di 190 pazienti è stato trattato con levetiracetam in studi controllati con placebo ed in studi di estensione in aperto. Sessanta (60) 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 bambini di età inferiore a 12 mesi sono stati esposti in uno studio di sicurezza post-autorizzazione. Non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza per levetiracetam in 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 iritabilità (molto comune, 11,7%) e coordinazione anormale (comune, 3,3%).

Uno studio di sicurezza sui pazienti pediatrici, condotto secondo un disegno di non inferiorità, in doppio cieco e controllato con placebo, ha valutato gli effetti cognitivi e neuro-psicologici di levetiracetam in bambini da 4 a 16 anni di età con crisi convulsive a esordio parziale. Il levetiracetam si è dimostrato non differente (non inferiore) rispetto al placebo per quanto riguarda la modifica rispetto al basale nel punteggio ottenuto ai test "Attenzione e Memoria" della scala di Leiter-R (*Memory Screen Composite score*) nella popolazione per protocol. I risultati correlati alle funzioni comportamentali ed emozionali hanno indicato un peggioramento, nei pazienti trattati con levetiracetam, del comportamento aggressivo misurato in maniera standardizzata e sistematica, con l'utilizzo di uno strumento validato (*CBCL - Achenbach Child Behavior Checklist*).

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell' Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici, altri antiepilettici.

Codice ATC: N03AX14.

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

Terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi parziali 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 una analisi globale, la percentuale di pazienti che ha ottenuto una riduzione della frequenza delle crisi parziali per settimana, nel periodo di trattamento a dose stabile (12/14 settimane), uguale o superiore al 50% rispetto al basale, è stata del 27,7%, 31,6% e 41,3% dei pazienti trattati rispettivamente con 1000, 2000 o 3000 mg di levetiracetam e del 12,6% per i pazienti trattati con placebo.

Popolazione pediatrica

L'efficacia di levetiracetam nei pazienti pediatrici (dai 4 ai 16 anni di età) è stata dimostrata in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, che ha incluso 198 pazienti ed ha avuto una durata di trattamento di 14 settimane. In questo studio, i pazienti hanno assunto levetiracetam alla dose fissa di 60 mg/kg/die (con due somministrazioni giornaliere).

Il 44,6% dei pazienti trattati con levetiracetam e il 19,6% dei pazienti trattati con placebo ha avuto, rispetto al basale, una riduzione della frequenza delle crisi convulsive a esordio parziale per settimana uguale o superiore al 50%.

Con il trattamento continuato a lungo termine, l'11,4% dei pazienti è rimasto libero da crisi per almeno 6 mesi e il 7,2% è rimasto libero da crisi per almeno 1 anno.

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 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 riferito alla loro età. Nello studio sono state utilizzate le seguenti dosi: 20 mg/kg/die, titolata a 40 mg/kg/die, per infanti da un mese a meno di sei mesi di età; 25 mg/kg/die, titolata a 50 mg/kg/die, per infanti e bambini da 6 mesi a meno di 4 anni di età. La dose totale giornaliera è stata suddivisa in due somministrazioni al giorno.

Il principale parametro dell'efficacia del trattamento è stato il tasso di pazienti responsivi (percentuale di pazienti con una riduzione della frequenza media giornaliera delle crisi convulsive a esordio parziale $\geq 50\%$ rispetto ai valori basali), valutato da un esaminatore unico in cieco utilizzando un video EEG per un periodo di 48 ore. L'analisi dell'efficacia è stata effettuata su 109 pazienti che erano stati sottoposti a video EEG per almeno 24 ore, sia durante il periodo basale che durante il periodo di valutazione. Il 43,6% dei pazienti trattati con levetiracetam e il 19,6% dei pazienti trattati con placebo sono stati considerati responsivi. I risultati sono coerenti nei diversi gruppi di età. Nel trattamento continuato a lungo termine, l'8,6% dei pazienti è rimasto libero da

crisi per almeno 6 mesi e il 7,8% è stato libero da crisi per almeno 1 anno.

35 infanti di età inferiore ad 1 anno, dei quali solo 13 di età inferiore ai 6 mesi, con crisi ad esordio parziale sono stati esposti in studi clinici controllati con placebo.

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

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

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

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

Terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi miocloniche in adulti ed adolescenti a partire da 12 anni di età con epilessia mioclonica giovanile

L'efficacia del levetiracetam è stata dimostrata in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 16 settimane, in pazienti a partire dai 12 anni di età e oltre, affetti da epilessia generalizzata idiopatica con crisi miocloniche in differenti sindromi. La maggioranza dei pazienti presentava epilessia mioclonica giovanile.

In questo studio, la dose di levetiracetam è stata di 3000 mg/die, somministrata in due dosi separate.

Il 58,3% dei pazienti trattati con levetiracetam e il 23,3% dei pazienti trattati con placebo ha avuto almeno una riduzione del 50% dei giorni con crisi miocloniche per settimana. A seguito del trattamento continuato a lungo termine, il 28,6% dei pazienti è rimasto libero da crisi miocloniche per almeno 6 mesi ed il 21,0% dei pazienti è rimasto libero da crisi miocloniche per almeno 1 anno.

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

L'efficacia del levetiracetam è stata dimostrata in uno studio di 24 settimane in doppio cieco, controllato con placebo, che ha incluso adulti, adolescenti e un numero limitato di bambini affetti da epilessia generalizzata idiopatica con crisi tonico-cloniche generalizzate primarie (PGTC) in differenti sindromi (epilessia mioclonica giovanile, epilessia giovanile da assenza, epilessia infantile da assenza oppure epilessia con crisi da grande male al risveglio). In questo studio, la dose di levetiracetam è stata di 3000 mg/die per adulti e adolescenti oppure di 60 mg/kg/die per i bambini, somministrata in due dosi separate.

Il 72,2% dei pazienti trattati con levetiracetam e il 45,2% dei pazienti trattati con placebo ha avuto una riduzione della frequenza delle crisi PGTC per settimana uguale o superiore al 50%. A seguito del trattamento continuato a lungo termine, il 47,4% dei pazienti è rimasto libero da crisi tonico-cloniche per almeno 6 mesi e il 31,5% è stato libero da crisi tonico-cloniche per almeno 1 anno.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Levetiracetam è un composto estremamente solubile e permeabile. Il profilo farmacocinetico è lineare, con una scarsa variabilità intra- ed inter-individuale. Non c'è

modificazione della clearance dopo somministrazioni ripetute. Non c'è evidenza di alcuna rilevante variabilità circadiana e per sesso e razza. Il profilo farmacocinetico è comparabile nei volontari sani e nei pazienti con epilessia.

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

È stata evidenziata negli adulti e nei bambini una significativa correlazione tra le concentrazioni nella saliva e nel plasma (il rapporto delle concentrazioni saliva/plasma variava in un intervallo da 1 a 1,7 per la formulazione orale in compresse e, dopo 4 ore dall'assunzione, per la formulazione orale in soluzione).

Adulti e adolescenti

Assorbimento

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

Le concentrazioni al picco plasmatico (C_{max}) sono raggiunte 1,3 ore dopo l'assunzione. Lo stato stazionario è raggiunto dopo due giorni di somministrazione di due dosi quotidiane.

Le concentrazioni al picco plasmatico (C_{max}) sono tipicamente di 31 e 43 µg/ml in seguito, rispettivamente, ad una singola dose di 1000 mg e a una dose di 1000 mg ripetuta due volte al giorno.

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

Distribuzione

Non sono disponibili dati sulla distribuzione tissutale nell'uomo.

Né levetiracetam né il suo metabolita primario si legano significativamente alle proteine plasmatiche (< 10%). Il volume di distribuzione 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 glucuronazione *in vitro* dell'acido valproico.

In colture di epatociti umani, i 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 ITALEPT 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 totale corporea media è di 0,96 ml/min/kg.

La principale via di escrezione è la via urinaria, responsabile in media dell'eliminazione del 95% della dose somministrata (approssimativamente il 93% della dose è stato escreto entro 48 ore). L'eliminazione fecale rappresenta solo lo 0,3% della dose.

L'escrezione cumulativa urinaria di levetiracetam e del suo metabolita primario è responsabile rispettivamente dell'eliminazione del 66% e del 24% della dose, nell'arco delle prime 48 ore.

La clearance renale di levetiracetam e di ucb L057 è rispettivamente di 0,6 e 4,2 ml/min/kg, indicando che il levetiracetam è escreto mediante filtrazione glomerulare con successivo riassorbimento tubulare e che il metabolita primario è escreto anche mediante secrezione tubulare attiva oltre che con filtrazione glomerulare.

L'eliminazione di levetiracetam è correlata alla clearance della creatinina.

Anziani

Nell'anziano, l'emivita è aumentata di circa il 40% (da 10 a 11 ore). Ciò è dovuto alla riduzione della funzionalità renale in questa popolazione (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

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

Nei soggetti adulti affetti da anuria con malattia renale allo stadio terminale, l'emivita è risultata approssimativamente pari a 25 e 3,1 ore, rispettivamente nei periodi tra le dialisi e durante la dialisi.

La frazione del levetiracetam rimossa era del 51% nel corso di una tipica seduta di dialisi di 4 ore.

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

Bambini (dai 4 ai 12 anni)

In seguito ad una singola somministrazione orale (20 mg/kg) in bambini (da 6 a 12 anni) con epilessia, l'emivita di levetiracetam è risultata di 6,0 ore. La clearance apparente corretta in funzione del peso corporeo è risultata approssimativamente più alta del 30% rispetto agli adulti con epilessia.

In seguito a somministrazione orale per dosi ripetute (da 20 a 60 mg/kg/die) in bambini epilettici (da 4 a 12 anni), il levetiracetam è stato rapidamente assorbito. Il picco di concentrazione plasmatica è stato osservato a 0,5 - 1,0 ora dalla somministrazione. Sono stati osservati aumenti lineari e proporzionali alla dose per il picco delle concentrazioni plasmatiche e per l'area sotto la curva. L'emivita di eliminazione è risultata pari a circa 5 ore. La clearance corporea apparente è stata di 1,1 ml/min/kg.

Infanti e bambini (da 1 mese a 4 anni)

A seguito di somministrazione di una dose singola (20 mg/kg) di soluzione orale 100 mg/ml in bambini epilettici (da 1 mese a 4 anni), il levetiracetam è stato rapidamente assorbito e le concentrazioni plasmatiche di picco sono state osservate circa 1 ora dopo la somministrazione. I risultati farmacocinetici hanno indicato che l'emivita è più breve (5,3 ore) che negli adulti (7,2 ore) e la clearance apparente è risultata più veloce (1,5 ml/min/kg) rispetto agli adulti (0,96 ml/min/kg).

Nelle analisi farmacocinetiche di popolazione condotte in pazienti da 1 mese a 16 anni di età, il peso corporeo era significativamente correlato alla clearance apparente (la clearance aumentava all'aumentare del peso corporeo) ed al volume di distribuzione apparente. Anche l'età ha influenzato entrambi i parametri. Questo effetto è risultato

marcato per i bambini più piccoli e attenuato con l'aumentare dell'età, per poi diventare trascurabile intorno ai 4 anni di età.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Gli effetti indesiderati non osservati negli studi clinici, ma visti nel ratto e in minore entità nel topo, a livelli di esposizione simili ai livelli di esposizione nell'uomo e con possibile rilevanza per l'uso clinico, sono state variazioni epatiche come indice di una risposta adattativa, quali aumento ponderale ed ipertrofia centro lobulare, infiltrazione adiposa ed innalzamento degli enzimi epatici nel plasma.

Nel ratto non si sono osservate reazioni avverse sulla fertilità maschile e femminile o sulla capacità riproduttiva a dosi fino a 1800 mg/kg/die (6 volte la dose massima giornaliera raccomandata nell'uomo -MRHD, *Maximum Recommended Human Daily Dose*- in base ai mg/m² o in base all'esposizione), sia nella generazione parentale che nella generazione F1.

Due studi sullo sviluppo embrionofetale (EFD: *Embryo-Fetal Development*) sono stati condotti nel ratto a 400, 1200 e 3600 mg/kg/die. A 3600 mg/kg/die, in uno solo dei 2 studi EFD si è registrato un lieve calo di peso fetale associato ad un aumento marginale delle alterazioni scheletriche/anomalie minori. Non si è verificato alcun effetto sulla mortalità embrionale, né vi è stato un aumento dell'incidenza di malformazioni. Il NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) è stato di 3600 mg/kg/die per le femmine di ratto gravide (12 volte la MRHD in base ai mg/m²) e 1200 mg/kg/die per i feti.

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

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

Studi nel ratto e nel cane, nell'animale neonato e giovane, hanno dimostrato che non si manifestano effetti indesiderati in alcuno degli endpoint standard di sviluppo o di maturazione a dosi fino a 1800 mg/kg/die (6 - 17 volte la MRHD in base ai mg/m²).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

amido di mais

povidone K 30

talco

biossido di silicio colloidale

magnesio stearato (E572)

Comprese rivestite con film da 500 mg

Film di rivestimento:

polivinil alcol, parz. idrolizzato

titanio diossido(E171)

macrogol 3350
talco
ferro ossido giallo (E172)
Compresse rivestite con film da 1000 mg

Film di rivestimento:
polivinil alcol, parz. idrolizzato
titanio diossido
macrogol 3350
talco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Compresse rivestite con film da 500 mg

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Compresse rivestite con film da 1000 mg

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio/PVC con:

Compresse rivestite con film da 500 mg

60 compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film da 1000 mg

30 compresse rivestite con film.

È 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 normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

So.Se.PHARM S.r.l.

Via dei Castelli Romani, 22

00040 Pomezia (Roma)

Italia

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

AIC 040273017 - "500 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister PVC/Al

AIC 040273029 - "1000 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima Autorizzazione: 19 Luglio 2012

Rinnovo: 19 luglio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ITALEPT 100 mg/ml soluzione orale

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 100 mg di levetiracetam.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni ml contiene 2,7 mg di metile paraidrossibenzoato (E218), 0,3 mg di propile paraidrossibenzoato (E216) e 300 mg di maltitolo liquido.

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

Liquido limpido.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

ITALEPT è indicato quale terapia aggiuntiva:

- nel trattamento delle crisi convulsive ad esordio parziale con o senza generalizzazione in adulti, adolescenti, bambini e infanti a partire da 1 mese di età con epilessia;
- nel trattamento delle crisi miocloniche in adulti ed adolescenti a partire da 12 anni di età con epilessia mioclonica giovanile;
- nel trattamento delle crisi convulsive tonico-cloniche generalizzate primarie in adulti ed adolescenti a partire da 12 anni di età con epilessia idiopatica generalizzata.

1.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

La dose iniziale raccomandata è 250 mg due volte al giorno, da aumentare fino a una dose terapeutica iniziale di 500 mg due volte al giorno dopo due settimane. La dose può essere ulteriormente aumentata di 250 mg due volte al giorno ogni due settimane sulla base della risposta clinica. La dose massima è di 1500 mg due volte al giorno.

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

La dose terapeutica iniziale è 500 mg due volte al giorno. Questa dose può essere iniziata dal primo giorno di trattamento.

Sulla base della risposta clinica e della tollerabilità, la dose giornaliera può essere aumentata fino ad un massimo di 1500 mg due volte al giorno. Gli aggiustamenti posologici possono essere fatti con aumenti o diminuzioni di 500 mg due volte al giorno ogni 2 - 4 settimane.

Interruzione del trattamento

In accordo con la pratica clinica corrente, se si deve interrompere il trattamento con ITALEPT si raccomanda una sospensione graduale (ad es. negli adulti e negli adolescenti di peso superiore a 50 kg: diminuzione di 500 mg due volte al giorno ad intervalli di tempo compresi tra due e quattro settimane; negli infantidi età superiore ai 6 mesi, nei bambini e negli adolescenti di peso inferiore a 50 kg: la diminuzione della dose non deve superare i 10 mg/kg due volte al giorno ogni due settimane; negli infanti(di età inferiore a 6 mesi): la diminuzione della dose non deve superare i 7 mg/kg due volte al giorno ogni due settimane).

Popolazioni speciali

Anziani (da 65 anni in poi)

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

Compromissione renale

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

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

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

Inoltre, la CLcr viene aggiustata secondo 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	Dose	e	numero di
--------	-----------------	------	---	-----------

	creatinina (ml/min/1,73 m ²)	somministrazioni
Normale	> 80	500 - 1500 mg due volte al giorno
Lieve	50-79	500 - 1000 mg due volte al giorno
Moderata	30-49	250 - 750 mg due volte al giorno
Severa	< 30	250 - 500 mg due volte al giorno
Pazienti con malattia renale allo stadio finale sottoposti a dialisi ⁽¹⁾		500- 1000 mg una volta al giorno ⁽²⁾

⁽¹⁾ Una dose di carico pari a 750 mg è raccomandata nel primo giorno di trattamento con levetiracetam.

⁽²⁾ Dopo la dialisi si raccomanda una dose supplementare compresa tra 250 e 500 mg.

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

Nei giovani adolescenti, nei bambini e negli infanti, 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):

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

$k_s = 0,45$ negli infanti nati a termine, di età fino a 1 anno; $k_s = 0,55$ nei bambini di età inferiore a 13 anni e nelle femmine adolescenti; $k_s = 0,7$ nei maschi adolescenti.

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

Gruppo	Clearance della creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Dose e frequenza ⁽¹⁾	
		Infanti da 1 mese a meno di 6 mesi	Infanti da 6 a 23 mesi, bambini e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg
Normale	> 80	7 - 21 mg/kg (0,07 - 0,21 ml/kg) due volte al giorno	10 - 30 mg/kg (0,10 - 0,30 ml/kg) due volte al giorno
Lieve	50-79	7 - 14 mg/kg (0,07 - 0,14 ml/kg) due volte al giorno	10 - 20 mg/kg (0,10 - 0,20 ml/kg) due volte al giorno
Moderata	30-49	3,5 - 10,5 mg/kg (0,035 - 0,105 ml/kg) due volte al giorno	5 - 15 mg/kg (0,05 - 0,15 ml/kg) due volte al giorno
Severa	< 30	3,5 - 7 mg/kg (0,035 - 0,07 ml/kg) due volte al giorno	5 - 10 mg/kg (0,05 - 0,10 ml/kg) due volte al giorno

		al giorno	
Pazienti con malattia renale allo stadio finale sottoposti a dialisi	--	7 - 14 mg/kg (0,07 - 0,14 ml/kg) una volta al giorno ^{(2) (4)}	10 - 20 mg/kg (0,10 - 0,20 ml/kg) una volta al giorno ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Utilizzare ITALEPT soluzione orale per dosi inferiori a 250 mg, per dosi non multiple di 250 mg quando non è possibile ottenere la dose raccomandata assumendo un numero multiplo dicompresse e per i pazienti incapaci di deglutire le compresse.

⁽²⁾ Si raccomanda una dose di carico di 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) il primo giorno di trattamento con levetiracetam.

⁽³⁾ Si raccomanda una dose di carico di 15 mg/kg (0,15 ml/kg) il primo giorno di trattamento con levetiracetam.

⁽⁴⁾ Dopo la dialisi, si raccomanda una dose supplementare di 3,5 - 7 mg/kg (0,035 - 0,07 ml/kg).

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

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

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

ITALEPT soluzione orale è la formulazione più indicata nella prima infanzia e nei bambini di età inferiore ai 6 anni. Inoltre, i dosaggi disponibili per le compresse non sono indicati per il trattamento iniziale dei bambini di peso inferiore a 25 kg, dei pazienti incapaci di deglutire le compresse o per la somministrazione di dosi inferiori a 250 mg. In tutti questi casi deve essere utilizzato ITALEPT soluzione orale.

Monoterapia

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

Non vi sono dati disponibili.

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

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

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

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

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

Peso	Dose iniziale: 10 mg/kg due volte al giorno	Dose massima: 30 mg/kg due volte al giorno
6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0,6 ml) due volte al	180 mg (1,8 ml) due volte al

	giorno	giorno
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 ml) due volte al giorno	300 mg (3 ml) due volte al giorno
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 ml) due volte al giorno	450 mg (4,5 ml) due volte al giorno
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) due volte al giorno	600 mg (6 ml) due volte al giorno
25 kg	250 mg due volte al giorno	750 mg due volte al giorno
Da 50 kg ⁽²⁾	500 mg due volte al giorno	1500 mg due volte al giorno

⁽¹⁾ I bambini dal peso di 25 kg o inferiore devono preferibilmente iniziare il trattamento con ITALEPT 100 mg/ml soluzione orale.

⁽²⁾ La dose in bambini e adolescenti dal peso di 50 kg o superiore è uguale a quella degli adulti.

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

La dose terapeutica iniziale è di 7 mg/kg due volte al giorno.

Sulla base della risposta clinica e della tollerabilità, la dose può essere aumentata fino a 21 mg/kg due volte al giorno. Gli aggiustamenti posologici non devono superare aumenti o diminuzioni di 7 mg/kg due volte al giorno ogni due settimane. Deve essere usata la dose efficace più bassa.

Gli infanti devono iniziare il trattamento con ITALEPT 100 mg/ml soluzione orale.

Dose raccomandata per infanti di età compresa tra 1 mese e meno di 6 mesi:

Peso	Dose iniziale: 7 mg/kg due volte al giorno	Dose massima: 21 mg/kg due volte al giorno
4 kg	28 mg (0,3 ml) due volte al giorno	84 mg (0,85 ml) due volte al giorno
5 kg	35 mg (0,35 ml) due volte al giorno	105 mg (1,05 ml) due volte al giorno
7 kg	49 mg (0,5 ml) due volte al giorno	147 mg (1,5 ml) due volte al giorno

È disponibile una presentazione:

- Un flacone da 300 ml con siringa graduata da 10 ml per uso orale (contenente fino a 1000 mg di levetiracetam), con una tacca graduata ogni 0,25 ml (corrispondente a 25 mg).

Questa presentazione deve essere prescritta ai bambini di età pari o superiore ai 4 anni, agli adolescenti e agli adulti.

Modo di somministrazione

La soluzione orale può essere diluita in un bicchiere d'acqua o nel biberon e può essere assunta con o senza cibo. Con ITALEPT vengono forniti una siringa graduata per somministrazione orale, un adattatore per la siringa e le istruzioni per l'uso nel foglio illustrativo.

La dose giornaliera va ripartita in due somministrazioni uguali.

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

Suicidio

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

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

Popolazione pediatrica

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

Eccipienti

ITALEPT 100 mg/ml soluzione orale contiene metil paraidrossibenzoato (E218) e propil paraidrossibenzoato (E216), che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate). Il prodotto contiene inoltre maltitolo liquido; i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

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 cui sono state somministrate dosi fino a 60 mg/kg/die di levetiracetam, non c'è evidenza di interazioni clinicamente significative con altri medicinali.

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

Probenecid

Il probenecid (500 mg quattro volte al giorno), un agente bloccante della secrezione tubulare renale, ha mostrato di inibire la clearance renale del metabolita primario, ma non di levetiracetam. Tuttavia, la concentrazione di questo metabolita rimane bassa.

Metotressato

E' stato riportato che la somministrazione concomitante di levetiracetam e metotressato diminuisce la clearance del metotressato, con conseguente concentrazione ematica di metotressato aumentata/prolungata fino a livelli potenzialmente tossici. I livelli ematici di metotressato e levetiracetam devono essere attentamente monitorati nei pazienti trattati in concomitanza con i due farmaci.

Contraccettivi orali e altre interazioni farmacocinetiche

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

Lassativi

Sono stati riportati casi isolati di diminuita efficacia di levetiracetam quando il lassativo osmotico macrogol è stato somministrato in concomitanza con levetiracetam per via orale. Pertanto, macrogol non deve essere assunto per via orale da un'ora prima ad un'ora dopo l'assunzione di levetiracetam.

Cibo e alcool

L'entità dell'assorbimento di levetiracetam non è stata modificata dal cibo, ma la velocità di assorbimento era lievemente ridotta. Non sono disponibili dati sulle interazioni di levetiracetam con l'alcool.

.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Dati post-marketing di diversi registri prospettici di gravidanza hanno documentato i risultati della esposizione a levetiracetam in monoterapia in più di 1.000 donne durante il primo trimestre di gravidanza. Nel complesso, questi dati non suggeriscono un sostanziale aumento del rischio di malformazioni congenite maggiori, sebbene un rischio teratogeno non possa essere completamente escluso. La terapia con più farmaci antiepilettici è associata ad un più alto rischio di malformazioni congenite rispetto alla monoterapia e pertanto la monoterapia deve essere presa in considerazione. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). ITALEPT non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi, a meno che non sia strettamente necessario. Le alterazioni fisiologiche durante la gravidanza possono influenzare le concentrazioni di levetiracetam. Durante la gravidanza, è stata osservata una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di levetiracetam. Questa riduzione è più pronunciata durante il terzo trimestre (fino al 60% della concentrazione basale prima della gravidanza). Le donne in gravidanza trattate con levetiracetam devono essere accuratamente seguite dal punto di vista clinico. L'interruzione dei trattamenti antiepilettici può comportare una esacerbazione della malattia che può essere nociva per la madre e per il feto.

Allattamento

Levetiracetam è escreto nel latte materno. Pertanto, l'allattamento con latte materno non è raccomandato. Tuttavia, se il trattamento con levetiracetam è necessario durante l'allattamento, deve essere valutato il rapporto rischio/beneficio del trattamento, tenendo in considerazione l'importanza dell'allattamento 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 una 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 sia stato accertato che la loro abilità ad eseguire queste attività non sia compromessa.

.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono state rinofaringite, sonnolenza, cefalea, affaticamento 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 3.416 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.

Tabella delle reazioni avverse

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

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Categoria di frequenza			
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Infezioni ed infestazioni	Rinofaringite			Infezione
Patologie del sistema emolinfopoietico			Trombocitopenia, leucopenia	Pancitopenia, neutropenia, agranulocitosi
Disturbi del sistema immunitario				Reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), Ipersensibilità (incluso angioedema e anafilassi)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia	Perdita di peso, aumento di peso	Iponatriemia

Disturbi psichiatrici		Depressione, Tentato suicidio, idea 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
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza, cefalea	Convulsione, disturbo dell'equilibrio, capogiro, letargia, tremore	Amnesia, compromissione della memoria, coordinazione anormale/atassia, parestesia, alterazione dell'attenzione	Coreoatetosi, discinesia, ipercinesia
Patologie dell'occhio			Diplopia, visione offuscata	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigine		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse		
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale, diarrea, dispepsia, vomito, nausea		Pancreatite
Patologie epatobiliari			Test della 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 muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Debolezza muscolare, mialgia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia/affaticamento		

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Traumatismo	
--	--	--	-------------	--

Descrizione di determinate reazioni avverse

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

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

Popolazione pediatrica

In pazienti di età compresa tra 1 mese e meno di 4 anni, un totale di 190 pazienti è stato trattato con levetiracetam in studi controllati con placebo ed in studi di estensione in aperto. Sessanta (60) 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 bambini di età inferiore a 12 mesi sono stati esposti in uno studio di sicurezza post-autorizzazione. Non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza per levetiracetam in 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 con placebo, ha valutato gli effetti cognitivi e neuro-psicologici di levetiracetam in bambini da 4 a 16 anni di età con crisi convulsive a esordio parziale. Il levetiracetam si è dimostrato non differente (non inferiore) rispetto al placebo per quanto riguarda la modifica rispetto al basale nel punteggio ottenuto ai test "Attenzione e Memoria" della scala di Leiter-R (*Memory Screen Composite score*) nella popolazione per-protocol. I risultati correlati alle funzioni comportamentali ed emozionali hanno indicato un peggioramento, nei pazienti trattati con levetiracetam, del comportamento aggressivo misurato in maniera standardizzata e sistematica, con l'utilizzo di uno strumento validato (*CBCL - Achenbach Child Behavior Checklist*).

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione

del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

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

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione di levetiracetam non è stato ancora del tutto spiegato. Esperimenti *in vitro* ed *in vivo* suggeriscono che levetiracetam non altera le caratteristiche cellulari di base e la normale neurotrasmissione.

Studi *in vitro* dimostrano che levetiracetam agisce sui livelli intraneuronali di Ca^{2+} attraverso la parziale inibizione delle correnti di Ca^{2+} di tipo N e riducendo il rilascio di Ca^{2+} dai depositi intraneuronali. Inoltre, il farmaco inverte parzialmente la riduzione, indotta da zinco e 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

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

Efficacia e sicurezza clinica

Terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi parziali 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 una analisi globale, la percentuale di pazienti che ha ottenuto una riduzione della frequenza delle crisi parziali per settimana, nel periodo di trattamento a dose stabile (12/14 settimane), uguale o superiore al 50% rispetto al basale, è stata del 27,7%, 31,6% e 41,3% dei pazienti trattati rispettivamente con 1000, 2000 o 3000 mg di levetiracetam e del 12,6% per i pazienti trattati con placebo.

Popolazione pediatrica

L'efficacia di levetiracetam nei pazienti pediatrici (dai 4 ai 16 anni di età) è stata dimostrata in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, che ha incluso 198 pazienti ed ha avuto una durata di trattamento di 14 settimane. In questo studio, i pazienti hanno assunto levetiracetam alla dose fissa di 60 mg/kg/die (con due somministrazioni giornaliere).

Il 44,6% dei pazienti trattati con levetiracetam e il 19,6% dei pazienti trattati con placebo ha avuto, rispetto al basale, una riduzione della frequenza delle crisi convulsive a esordio parziale per settimana uguale o superiore al 50%.

Con il trattamento continuato a lungo termine, l'11,4% dei pazienti è rimasto libero da crisi per almeno 6 mesi e il 7,2% è rimasto libero da crisi per almeno 1 anno.

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 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 riferito alla loro età. Nello studio sono state utilizzate le seguenti dosi: 20 mg/kg/die, titolata a 40 mg/kg/die, per infanti da un mese a meno di sei mesi di età; 25 mg/kg/die, titolata a 50 mg/kg/die, per infanti e bambini da 6 mesi a meno di 4 anni di età. La dose totale giornaliera è stata suddivisa in due somministrazioni al giorno.

Il principale parametro dell'efficacia del trattamento è stato il tasso di pazienti responsivi (percentuale di pazienti con una riduzione della frequenza media giornaliera delle crisi convulsive a esordio parziale $\geq 50\%$ rispetto ai valori basali), valutato da un esaminatore unico in cieco utilizzando un video EEG per un periodo di 48 ore. L'analisi dell'efficacia è stata effettuata su 109 pazienti che erano stati sottoposti a video EEG per almeno 24 ore, sia durante il periodo basale che durante il periodo di valutazione. Il 43,6% dei pazienti trattati con levetiracetam e il 19,6% dei pazienti trattati con placebo sono stati considerati responsivi. I risultati sono coerenti nei diversi gruppi di età. Nel trattamento continuato a lungo termine, l'8,6% dei pazienti è rimasto libero da crisi per almeno 6 mesi e il 7,8% è stato libero da crisi per almeno 1 anno.

35 infanti di età inferiore ad 1 anno, dei quali solo 13 di età inferiore ai 6 mesi, con crisi ad esordio parziale sono stati esposti in studi clinici controllati con placebo-.

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

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

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

In uno studio che rifletteva la pratica clinica, il trattamento antiepilettico concomitante

ha potuto essere sospeso in un numero limitato di pazienti che avevano risposto alla terapia aggiuntiva con levetiracetam (36 pazienti adulti su 69).

Terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi miocloniche in adulti ed adolescenti a partire da 12 anni di età con epilessia mioclonica giovanile

L'efficacia del levetiracetam è stata dimostrata in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 16 settimane, in pazienti a partire dai 12 anni di età e oltre, affetti da epilessia generalizzata idiopatica con crisi miocloniche in differenti sindromi. La maggioranza dei pazienti presentava epilessia mioclonica giovanile.

In questo studio, la dose di levetiracetam è stata di 3000 mg/die, somministrata in due dosi separate.

Il 58,3% dei pazienti trattati con levetiracetam e il 23,3% dei pazienti trattati con placebo ha avuto almeno una riduzione del 50% dei giorni con crisi miocloniche per settimana. A seguito del trattamento continuato a lungo termine, il 28,6% dei pazienti è rimasto libero da crisi miocloniche per almeno 6 mesi ed il 21,0% dei pazienti è rimasto libero da crisi miocloniche per almeno 1 anno.

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

L'efficacia del levetiracetam è stata dimostrata in uno studio di 24 settimane in doppio cieco, controllato con placebo, che ha incluso adulti, adolescenti e un numero limitato di bambini affetti da epilessia generalizzata idiopatica con crisi tonico-cloniche generalizzate primarie (PGTC) in differenti sindromi (epilessia mioclonica giovanile, epilessia giovanile da assenza, epilessia infantile da assenza oppure epilessia con crisi da grande male al risveglio). In questo studio, la dose di levetiracetam è stata di 3000 mg/die per adulti e adolescenti oppure di 60 mg/kg/die per i bambini, somministrata in due dosi separate.

Il 72,2% dei pazienti trattati con levetiracetam e il 45,2% dei pazienti trattati con placebo ha avuto una riduzione della frequenza delle crisi PGTC per settimana uguale o superiore al 50%. A seguito del trattamento continuato a lungo termine, il 47,4% dei pazienti è rimasto libero da crisi tonico-cloniche per almeno 6 mesi e il 31,5% è stato libero da crisi tonico-cloniche per almeno 1 anno.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

È stata evidenziata negli adulti e nei bambini una significativa correlazione tra le concentrazioni nella saliva e nel plasma (il rapporto delle concentrazioni saliva/plasma variava in un intervallo da 1 a 1,7 per la formulazione orale in compresse e, dopo 4 ore dall'assunzione, per la formulazione orale in soluzione).

Adulti e adolescenti

Assorbimento

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

Le concentrazioni al picco plasmatico (C_{max}) sono raggiunte 1,3 ore dopo l'assunzione. Lo stato stazionario è raggiunto dopo due giorni di somministrazione di due dosi quotidiane.

Le concentrazioni al picco plasmatico (C_{max}) sono tipicamente di 31 e 43 µg/ml in seguito, rispettivamente, ad una singola dose di 1000 mg e a una dose di 1000 mg ripetuta due volte al giorno.

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

Distribuzione

Non sono disponibili dati sulla distribuzione tissutale nell'uomo.

Né levetiracetam né il suo metabolita primario si legano significativamente alle proteine plasmatiche (< 10%). Il volume di distribuzione 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'eossido idrossilasi. Inoltre, levetiracetam non influenza la glucuronazione *in vitro* dell'acido valproico.

In colture di epatociti umani, levetiracetam ha avuto un effetto minimo o nullo su CYP1A2, SULT1E1 o UGT1A1. 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 ITALEPT 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 totale corporea media è di 0,96 ml/min/kg.

La principale via di escrezione è la via urinaria, responsabile in media dell'eliminazione del 95% della dose somministrata (approssimativamente il 93% della dose è stato escreto entro 48 ore). L'eliminazione fecale rappresenta solo lo 0,3% della dose.

L'escrezione cumulativa urinaria di levetiracetam e del suo metabolita primario è responsabile rispettivamente dell'eliminazione del 66% e del 24% della dose, nell'arco delle prime 48 ore.

La clearance renale di levetiracetam e di ucb L057 è rispettivamente di 0,6 e 4,2 ml/min/kg, indicando che il levetiracetam è escreto mediante filtrazione glomerulare con successivo riassorbimento tubulare e che il metabolita primario è escreto anche mediante secrezione tubulare attiva oltre che con filtrazione glomerulare.

L'eliminazione di levetiracetam è correlata alla clearance della creatinina.

Anziani

Nell'anziano, l'emivita è aumentata di circa il 40% (da 10 a 11 ore). Ciò è dovuto alla riduzione della funzionalità renale in questa popolazione (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

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

Nei soggetti adulti affetti da anuria con malattia renale allo stadio terminale, l'emivita è risultata approssimativamente pari a 25 e 3,1 ore, rispettivamente nei periodi tra le dialisi e durante la dialisi.

La frazione del levetiracetam rimossa era del 51% nel corso di una tipica seduta di dialisi di 4 ore.

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

Bambini (dai 4 ai 12 anni)

In seguito ad una singola somministrazione orale (20 mg/kg) in bambini (da 6 a 12 anni) con epilessia, l'emivita di levetiracetam è risultata di 6,0 ore. La clearance apparente corretta in funzione del peso corporeo è risultata approssimativamente più alta del 30% rispetto agli adulti con epilessia.

In seguito a somministrazione orale per dosi ripetute (da 20 a 60 mg/kg/die) in bambini epilettici (da 4 a 12 anni), il levetiracetam è stato rapidamente assorbito. Il picco di concentrazione plasmatica è stato osservato a 0,5 - 1,0 ora dalla somministrazione. Sono stati osservati aumenti lineari e proporzionali alla dose per il picco delle concentrazioni plasmatiche e per l'area sotto la curva. L'emivita di eliminazione è risultata pari a circa 5 ore. La clearance corporea apparente è stata di 1,1 ml/min/kg.

Infantile bambini (da 1 mese a 4 anni)

A seguito di somministrazione di una dose singola (20 mg/kg) di soluzione orale 100 mg/ml in bambini epilettici (da 1 mese a 4 anni), il levetiracetam è stato rapidamente assorbito e le concentrazioni plasmatiche di picco sono state osservate circa 1 ora dopo la somministrazione. I risultati farmacocinetici hanno indicato che l'emivita è più breve (5,3 ore) che negli adulti (7,2 ore) e la clearance apparente è risultata più veloce (1,5 ml/min/kg) rispetto agli adulti (0,96 ml/min/kg).

Nelle analisi farmacocinetiche di popolazione condotte in pazienti da 1 mese a 16 anni di età, il peso corporeo era significativamente correlato alla clearance apparente (la clearance aumentava all'aumentare del peso corporeo) ed al volume di distribuzione apparente. Anche l'età ha influenzato entrambi i parametri. Questo effetto è risultato marcato per i bambini più piccoli e attenuato con l'aumentare dell'età, per poi diventare trascurabile intorno ai 4 anni di età.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Gli effetti indesiderati non osservati negli studi clinici, ma visti nel ratto e in minore entità nel topo, a livelli di esposizione simili ai livelli di esposizione nell'uomo e con possibile rilevanza per l'uso clinico, sono state variazioni epatiche come indice di una risposta adattativa, quali aumento ponderale ed ipertrofia centrolobulare, infiltrazione

adiposa ed innalzamento degli enzimi epatici nel plasma.

Nel ratto non si sono osservate reazioni avverse sulla fertilità maschile e femminile o sulla capacità riproduttiva a dosi fino a 1800 mg/kg/die (6 volte la dose massima giornaliera raccomandata nell'uomo -MRHD, *Maximum Recommended Human Daily Dose*- in base ai mg/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 nel ratto a 400, 1200 e 3600 mg/kg/die. A 3600 mg/kg/die, in uno solo dei 2 studi EFD si è registrato un lieve calo di peso fetale associato ad un aumento marginale delle alterazioni scheletriche/anomalie minori. Non si è verificato alcun effetto sulla mortalità embrionale, né vi è stato un aumento dell'incidenza di malformazioni. Il NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) è stato di 3600 mg/kg/die per le femmine di ratto gravide (12 volte la MRHD in base ai mg/m²) e 1200 mg/kg/die per i feti.

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

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

Studi nel ratto e nel cane, nell'animale neonato e giovane, hanno dimostrato che non si manifestano effetti indesiderati in alcuno degli endpoint standard di sviluppo o di maturazione a dosi fino a 1800 mg/kg/die (6 - 17 volte la MRHD in base ai mg/m²).

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

1.1 Elenco degli eccipienti

Sodio citrato diidrato
Acido citrico monoidrato
Metil paraidrossibenzoato (E218)
Propil paraidrossibenzoato (E216)
Ammonio glicirrinato
Glicerolo (E422)
Maltitolo liquido (E965)
Acesulfame potassio (E950)
Aroma di pompelmo
Acqua purificata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo la prima apertura: 7 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Conservare il flacone in posizione verticale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

300 ml di soluzione in un flacone di vetro ambrato (tipo III) con chiusura a prova di bambino (polipropilene), in una scatola di cartone contenente anche una siringa da 10 ml per uso orale, con tacca graduata ogni 0,25 ml (polipropilene, polietilene), e un adattatore per la siringa (polietilene).

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 normativa locale vigente.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

So.Se.PHARM S.r.l.

Via dei Castelli Romani, 22

00040 Pomezia (Roma)

Italia

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

AIC 040273031 - "100 mg/ml soluzione orale" 1 flacone da 300 ml + 1 siringa orale da 10 ml.

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima Autorizzazione: 19 Luglio 2012

Rinnovo: 19 Luglio 2016

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO