

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levetiracetam TecniGen 500 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 500 mg di levetiracetam.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film di colore giallo, oblunghe.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Levetiracetam TecniGen è indicato quale terapia aggiuntiva:

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

La dose iniziale raccomandata è di 250 mg due volte al giorno che dovrebbe essere incrementata fino ad una dose terapeutica iniziale di 500 mg due volte al giorno dopo due settimane. La dose può essere ulteriormente aumentata di 250 mg due volte al giorno ogni due settimane 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 di 500 mg due volte al giorno. Questa dose può essere iniziata dal primo giorno di trattamento.

Sulla base della risposta clinica e della tollerabilità, la dose giornaliera può essere aumentata fino ad un massimo di 1.500 mg due volte al giorno. Gli adattamenti posologici possono essere eseguiti con aumenti o diminuzioni di 500 mg due volte al giorno ogni due fino a quattro settimane.

Popolazioni speciali

Anziani (dai 65 anni in su)

Si raccomanda un adattamento della posologia nei pazienti anziani con funzionalità renale compromessa (vedere "Insufficienza renale" più sotto).

Insufficienza renale

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

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

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

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

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

Adattamento posologico per pazienti adulti e adolescenti di peso superiore a 50 kg con ridotta funzionalità renale:

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

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

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

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

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

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

Ks= 0,45 negli infanti 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.

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

Gruppo	Clearance della creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Dose e numero di somministrazioni ⁽¹⁾	
		Infanti da 1 mese a meno di 6 mesi	Infanti da 6 a 23 mesi, bambini e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg
Normale	> 80	Da 7 a 21 mg/kg (da 0,07 a	Da 10 a 30 mg/kg (da 0,10 a

		0,21 ml/kg) due volte al giorno	0,30 ml/kg) due volte al giorno
Lieve	50-79	Da 7 a 14 mg/kg (da 0,07 a 0,14 ml/kg) due volte al giorno	Da 10 a 20 mg/kg (da 0,10 a 0,20 ml/kg) due volte al giorno
Moderato	30-49	Da 3,5 a 10,5 mg/kg (da 0,035 a 0,105 ml/kg) due volte al giorno	Da 5 a 15 mg/kg (da 0,05 a 0,15 ml/kg) due volte al giorno
Grave	< 30	Da 3,5 a 7 mg/kg (da 0,035 a 0,07 ml/kg) due volte al giorno	Da 5 a 10 mg/kg (da 0,05 a 0,10 ml/kg) due volte al giorno
Pazienti con malattia renale allo stadio finale (ESRD) sottoposti a dialisi	-	Da 7 a 14 mg/kg (da 0,07 a 0,14 ml/kg) una volta al giorno ⁽²⁾⁽⁴⁾	Da 10 a 20 mg/kg (da 0,10 a 0,20 ml/kg) una volta al giorno ⁽³⁾⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Levetiracetam TecniGen soluzione orale deve essere usata per dosi inferiori a 250 mg e per pazienti incapaci di deglutire compresse.

⁽²⁾ Si raccomanda una dose di carico di 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 da 3,5 a 7 mg/kg (da 0,035 a 0,07 ml/kg).

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

Insufficienza epatica

Non è richiesto alcun adattamento posologico nei pazienti con insufficienza epatica di grado da lieve a moderato. Nei pazienti con grave insufficienza epatica, la clearance della creatinina potrebbe far sottostimare il grado di insufficienza renale.

Pertanto quando la clearance della creatinina è < 60 ml/min/1,73 m² si raccomanda una riduzione del 50% della dose di mantenimento giornaliera.

Popolazione pediatrica

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

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

Monoterapia

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

Non vi sono dati disponibili.

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

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

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

Sulla base della risposta clinica e della tollerabilità, la dose può essere aumentata fino a 30 mg/kg due volte al giorno. Gli adattamenti posologici non devono superare incrementi o diminuzioni di 10 mg/kg due volte al giorno ogni due settimane. Deve essere usata la dose efficace più bassa. La dose nei bambini di 50 kg o più è la stessa che negli adulti.

Dose raccomandata per infanti a partire da 6 mesi di età, bambini ed 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 giorno	180 mg (1,8 ml) due volte al 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 del peso di 25 kg o inferiore devono preferibilmente iniziare il trattamento con Levetiracetam 100 mg/ml soluzione orale.

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

Terapia aggiuntiva per infanti da 1 mese a meno di 6 mesi di età
Negli infanti deve essere utilizzata la soluzione orale.

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità 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

Interruzione del trattamento

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

Insufficienza renale

La somministrazione di Levetiracetam TecniGen in pazienti con riduzione della funzionalità renale, può richiedere un adattamento posologico. In pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa si raccomanda di valutare la funzionalità renale prima di stabilire la posologia (vedere paragrafo 4.2).

Lesione renale acuta

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

Suicidio

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

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

Conta delle cellule ematiche

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

Comportamenti anormali e aggressivi

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

Popolazione pediatrica

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

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme 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 ed adolescenti (da 4 a 17 anni) affetti da epilessia, ha confermato che la terapia aggiuntiva con levetiracetam somministrato per via orale non aveva influenzato le concentrazioni sieriche allo "steady-state" di carbamazepina e valproato somministrati contemporaneamente. Tuttavia i dati hanno suggerito una clearance per levetiracetam del 20% più elevata nei bambini che assumono medicinali antiepilettici dovuto ad un effetto di induzione enzimatica. Non è richiesto un adattamento della dose.

Probenecid

Probenecid (500 mg quattro volte al giorno), un agente bloccante della secrezione tubulare renale, ha mostrato di inibire la clearance renale del metabolita primario ma non di levetiracetam. Tuttavia, la concentrazione di questo metabolita rimane bassa. E' prevedibile che altri medicinali escreti con secrezione tubulare attiva possano ridurre la clearance renale del metabolita. L'effetto di levetiracetam sul probenecid non è stato studiato e l'effetto di levetiracetam su altri medicinali secreti con meccanismo attivo, *ad es.* FANS, sulfamidici e metotrexato, è sconosciuto.

Contraccettivi orali e altre interazioni farmacocinetiche

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

Antiacidi

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

Cibo e alcool

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

Non sono disponibili dati sulle interazioni di levetiracetam con alcool.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Levetiracetam TecniGen deve essere evitato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi, a meno che non sia strettamente necessario.

Come per altri medicinali antiepilettici, i cambiamenti fisiologici associati alla gravidanza possono influenzare le concentrazioni plasmatiche di levetiracetam. Durante la gravidanza, è stata osservata una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di levetiracetam. Questa riduzione è più pronunciata durante il terzo trimestre (fino al 60 % della concentrazione basale prima della gravidanza). Le donne in gravidanza trattate con levetiracetam devono essere accuratamente seguite dal punto di vista clinico. L'interruzione dei trattamenti con antiepilettici può comportare una esacerbazione della malattia che può essere nociva per la madre e per il feto.

Allattamento

Levetiracetam è escreto nel latte materno umano. Pertanto, l'allattamento con latte materno deve essere evitato. Tuttavia, se il trattamento con levetiracetam si rendesse necessario durante l'allattamento, dovrà essere valutato il rapporto beneficio/rischio 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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo degli eventi avversi 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 di 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 dall'esperienza post-marketing sono elencate nella seguente tabella in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. La frequenza è così definita: molto comuni (>1/10), comuni (>1/100 a <1/10), non comuni (>1/1.000 a <1/100), rari (>1/10.000 a <1/1.000), molto rari (<1/10.000), non note (non valutabili dai dati disponibili).

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Categoria di frequenza			
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Infezioni e infestazioni	Rinofaringite			Infezione
Patologie del sistema emolinfopoietico			Trombocitopenia, leucopenia	Pancitopenia, neutropenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia	Perdita di peso, aumento di peso	
Disturbi psichiatrici		Depressione, ostilità/aggressività, ansia, insonnia, nervosismo/irritabilità	Tentato suicidio, ideazione suicidaria, 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, disturbo 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 renali e urinarie				Lesione renale acuta
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	Rabdomiolisi e creatinfosfochinasi ematica aumentata*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia/affaticamento		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Traumatismo	

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

Raramente dopo la somministrazione di levetiracetam sono stati osservati casi di encefalopatia. Questi effetti indesiderati si sono verificati in genere all'inizio del trattamento (da pochi giorni a qualche mese) e sono risultati reversibili dopo l'interruzione del trattamento.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Il rischio di anoressia è più elevato quando il topiramato è somministrato assieme a levetiracetam.

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

In alcuni dei casi di pancitopenia è stata evidenziata 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, i dati sono stati integrati con l'esperienza post marketing relativa all'uso di levetiracetam.

Il profilo di eventi avversi di 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 relative al comportamento e quelle psichiatriche che sono state più comuni nei bambini rispetto agli 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, i seguenti eventi avversi: 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 stati riportati più frequentemente che in altri gruppi di età o nel profilo di sicurezza complessivo, i seguenti eventi avversi: irritabilità (molto comune, 11,7%) e coordinazione anormale (comune, 3,3%).

Uno studio di sicurezza sui pazienti pediatrici, condotto secondo un disegno di non inferiorità, in doppio cieco e controllato verso placebo, ha valutato gli effetti cognitivi e neuro-psicologici di levetiracetam in bambini da 4 a 16 anni di età con crisi ad esordio parziale. Il risultato ha evidenziato che levetiracetam non è differente (non inferiore) rispetto al placebo per quanto riguarda la modifica rispetto al basale, nel punteggio ottenuto nel 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, nei pazienti trattati con levetiracetam, un peggioramento del comportamento aggressivo, misurato in maniera standardizzata e sistematica attraverso l'utilizzo di uno strumento validato (*CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist*). Tuttavia, i soggetti che hanno assunto levetiracetam nello studio "in aperto" di follow-up a lungo termine, non hanno manifestato, mediamente, un peggioramento delle loro funzioni comportamentali ed emozionali; in particolare, le valutazioni dei comportamenti aggressivi 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

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

Trattamento del sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

Meccanismo d'azione

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

Studi *in vitro* dimostrano che levetiracetam agisce sui livelli intraneuronali di Ca^{2+} attraverso la parziale inibizione delle correnti di Ca^{2+} di tipo N e riducendo il rilascio di Ca^{2+} dai siti intraneuronali di deposito. Inoltre, inverte parzialmente la riduzione delle correnti in uscita di GABA e glicina indotte da zinco e β -carboline. Studi *in vitro* hanno ancora 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 evidenza 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

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

Efficacia e sicurezza clinica

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

Negli adulti l'efficacia del levetiracetam è stata dimostrata in 3 studi in doppio cieco, controllati con placebo utilizzando dosaggi 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, per settimana, delle crisi epilettiche ad esordio parziale, con trattamento a dose stabile (12/14 settimane), uguale o superiore al 50% rispetto al basale, è stata di 27,7%, 31,6% e 41,3% dei pazienti trattati rispettivamente con 1000, 2000 o 3000 mg di levetiracetam e di 12,6% per i pazienti trattati con placebo.

Popolazione pediatrica

L'efficacia di levetiracetam nei pazienti pediatrici (dai 4 ai 16 anni di età) è stata stabilita 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, per settimana, delle crisi epilettiche ad esordio parziale, uguale o superiore al 50%. Con il trattamento continuato a lungo termine, l'11,4% dei pazienti è stato libero da crisi per almeno 6 mesi e il 7,2% è stato libero da crisi per almeno 1 anno.

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

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

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

L'efficacia di levetiracetam in monoterapia è stata stabilita 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 sulla base della risposta.

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

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

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

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

In tale 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 settimanale del 50% dei giorni con crisi miocloniche. A seguito del trattamento continuato a lungo termine, il 28,6% dei pazienti è stato libero da crisi miocloniche per almeno 6 mesi ed il 21,0% dei pazienti è stato libero da crisi miocloniche per almeno 1 anno.

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

L'efficacia di 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 tale studio la dose di levetiracetam è stata di 3000 mg/die per adulti ed adolescenti oppure di 60 mg/kg/die per i bambini, somministrata in due dosi separate.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

A causa del suo completo e lineare assorbimento, i livelli plasmatici di levetiracetam possono essere previsti dalla dose orale espressa in mg/kg di peso corporeo. Perciò non c'è necessità di monitorare i livelli plasmatici di levetiracetam.

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

Adulti e adolescenti

Assorbimento

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

Il picco plasmatico delle concentrazioni (C_{max}) è raggiunto 1,3 ore dopo l'assunzione. Lo stato stazionario "steady-state" è raggiunto dopo due giorni di somministrazione di due dosi quotidiane.

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

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

Distribuzione

Non sono disponibili dati sulla distribuzione tissutale nell'uomo.

Né levetiracetam né il suo metabolita primario si legano significativamente alle proteine plasmatiche (< 10%).

Il volume di distribuzione di levetiracetam è compreso approssimativamente tra 0,5 e 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 acetamidico. La produzione del metabolita primario, ucb L057 non è supportata dalle isoforme del citocromo P450 epatico. L'idrolisi del gruppo acetamidico è stata misurata in numerosi tessuti comprese le cellule ematiche. Il metabolita ucb L057 è farmacologicamente inattivo.

Sono stati anche 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 identificati sono responsabili soltanto dello 0,6% della dose.

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

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

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

Eliminazione

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

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

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

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

Insufficienza renale

La clearance corporea apparente sia di levetiracetam che del suo metabolita primario è correlata con la clearance della creatinina. Nei pazienti con insufficienza renale da grado moderato a grave, deve essere adattata la dose giornaliera di mantenimento di Levetiracetam TecniGen, basandosi sulla clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.2).

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

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

Insufficienza epatica

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

Popolazione pediatrica

Bambini (da 4 a 12 anni)

A seguito di una singola somministrazione orale (20 mg/kg) in bambini con epilessia (da 6 a 12 anni), 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.

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

Infanti e bambini (da 1 mese a 4 anni)

A seguito di somministrazione di una dose singola (20 mg/kg) di soluzione orale 100 mg/ml a bambini epilettici (da 1 mese a 4 anni), levetiracetam è stato rapidamente assorbito e il picco di concentrazioni plasmatiche è stato osservato circa 1 ora dopo la somministrazione. I dati farmacocinetici hanno indicato che l'emivita è più breve (5,3 ore) rispetto agli 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 su pazienti da 1 mese a 16 anni di età, il peso corporeo era significativamente correlato alla clearance apparente (la clearance aumentava all'aumentare del peso corporeo) ed al volume di distribuzione apparente. L'età inoltre ha influenzato entrambi i parametri. Questo effetto è risultato marcato per gli infanti più piccoli, e attenuato con l'aumentare dell'età, per diventare trascurabile intorno ai 4 anni di età.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Gli eventi avversi non osservati negli studi clinici, ma evidenziati nel ratto e con minore entità nel topo, con livelli di esposizione simili ai livelli di esposizione nell'uomo e con possibile rilevanza per l'uso clinico, hanno riguardato modificazioni a livello epatico, indici di risposta adattativa, quali

aumento ponderale ed ipertrofia centrolobulare, infiltrazione adiposa ed innalzamento degli enzimi epatici nel plasma.

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

Due studi sullo sviluppo embrio-fetale (EFD: *Embryo-Fetal Development*) sono stati condotti in ratti a 400, 1200 e 3600 mg/kg/die. A 3600 mg/kg/die, in uno solo dei 2 studi EFD, si è registrato un lieve calo del 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 femmine gravide di ratto (12 volte la dose massima giornaliera raccomandata nell'uomo (MRHD) in base ai mg/m²) e 1200 mg/kg/die per i feti.

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Silice colloidale anidra.

Magnesio stearato.

Amido di mais.

Povidone.

Talco.

Rivestimento della compressa:

Opadry 85F32004 Giallo, costituito da:

Alcol polivinilico.

Titanio diossido (E171).

Macrogol 4000.

Talco.

Ferro ossido giallo (E172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Levetiracetam TecniGen 500 mg compresse rivestite con film sono confezionate in blister di PVC/PVdC/PVC/alluminio contenuti in scatole di cartone e contenenti 60 compresse rivestite con film.

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

Tecnigen S.r.l.
Via Galileo Galilei, 40
20092 Cinisello Balsamo (MI).

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

042137024 - "500 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister PVC/PVdC/PVC /AL.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 luglio 2014.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Novembre 2021.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levetiracetam TecniGen, 1000 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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.

Compresse rivestite con film, di colore bianco, oblunghe.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Levetiracetam TecniGen è indicato quale terapia aggiuntiva:

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

La dose iniziale raccomandata è di 250 mg due volte al giorno che dovrebbe essere incrementata fino ad una dose terapeutica iniziale di 500 mg due volte al giorno dopo due settimane. La dose può essere ulteriormente aumentata di 250 mg due volte al giorno ogni due settimane 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 di 500 mg due volte al giorno. Questa dose può essere iniziata dal primo giorno di trattamento.

Sulla base della risposta clinica e della tollerabilità, la dose giornaliera può essere aumentata fino ad un massimo di 1.500 mg due volte al giorno. Gli adattamenti posologici possono essere eseguiti con aumenti o diminuzioni di 500 mg due volte al giorno ogni due fino a quattro settimane.

Popolazioni speciali

Anziani (dai 65 anni in su)

Si raccomanda un adattamento della posologia nei pazienti anziani con ridotta funzionalità renale compromessa (vedere "Insufficienza renale" più sotto).

Insufficienza renale

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ks= 0,45 negli infanti 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.

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

Gruppo	Clearance della creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Dose e numero di somministrazioni ⁽¹⁾	
		Infanti da 1 mese a meno di 6 mesi	Infanti da 6 a 23 mesi, bambini e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg
Normale	> 80	Da 7 a 21 mg/kg (da 0,07	Da 10 a 30 mg/kg (da 0,10 a

		a 0,21 ml/kg) due volte al giorno	0,30 ml/kg) due volte al giorno
Lieve	50-79	Da 7 a 14 mg/kg (da 0,07 a 0,14 ml/kg) due volte al giorno	Da 10 a 20 mg/kg (da 0,10 a 0,20 ml/kg) due volte al giorno
Moderato	30-49	Da 3,5 a 10,5 mg/kg (da 0,035 a 0,105 ml/kg) due volte al giorno	Da 5 a 15 mg/kg (da 0,05 a 0,15 ml/kg) due volte al giorno
Grave	< 30	Da 3,5 a 7 mg/kg (da 0,035 a 0,07 ml/kg) due volte al giorno	Da 5 a 10 mg/kg (da 0,05 a 0,10 ml/kg) due volte al giorno
Pazienti con malattia renale allo stadio finale (ESRD) sottoposti a dialisi	-	Da 7 a 14 mg/kg (da 0,07 a 0,14 ml/kg) una volta al giorno ⁽²⁾⁽⁴⁾	Da 10 a 20 mg/kg (da 0,10 a 0,20 ml/kg) una volta al giorno ⁽³⁾⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Levetiracetam TecniGen soluzione orale deve essere usata per dosi inferiori a 250 mg e per pazienti incapaci di deglutire compresse.

⁽²⁾ Si raccomanda una dose di carico di 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 da 3,5 a 7 mg/kg (da 0,035 a 0,07 ml/kg).

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

Insufficienza epatica

Non è richiesto alcun adattamento posologico nei pazienti con insufficienza epatica di grado da lieve a moderato. Nei pazienti con grave insufficienza epatica, la clearance della creatinina potrebbe far sottostimare il grado di insufficienza renale.

Pertanto quando la clearance della creatinina è < 60 ml/min/1,73 m² si raccomanda una riduzione del 50% della dose di mantenimento giornaliera.

Popolazione pediatrica

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

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

Monoterapia

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

Non vi sono dati disponibili.

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

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

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

Sulla base della risposta clinica e della tollerabilità, la dose può essere aumentata fino a 30 mg/kg due volte al giorno. Gli adattamenti posologici non devono superare incrementi o diminuzioni di 10 mg/kg due volte al giorno ogni due settimane. Deve essere usata la dose efficace più bassa. La dose nei bambini di 50 kg o più è la stessa che negli adulti.

Dose raccomandata per infanti a partire da 6 mesi di età, bambini ed 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 giorno	180 mg (1,8 ml) due volte al 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
50 kg ⁽²⁾	500 mg due volte al giorno	1500 mg due volte al giorno

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

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

Terapia aggiuntiva per infanti da 1 mese a meno di 6 mesi di età
Negli infanti deve essere utilizzata la soluzione orale.

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità 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

Interruzione del trattamento

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

Insufficienza renale

La somministrazione di Levetiracetam TecniGen in pazienti riduzione della funzionalità renale può richiedere un adattamento posologico. In pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa si raccomanda di valutare la funzionalità renale prima di stabilire la posologia (vedere paragrafo 4.2).

Lesione renale acuta

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

Suicidio

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

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

Conta delle cellule ematiche

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

Comportamenti anormali e aggressivi

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

Popolazione pediatrica

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

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme 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 ed adolescenti (da 4 a 17 anni) affetti da epilessia, ha confermato che la terapia aggiuntiva con levetiracetam somministrato per via orale non aveva influenzato le concentrazioni sieriche allo "steady-state" di carbamazepina e valproato somministrati contemporaneamente. Tuttavia i dati hanno suggerito una clearance per levetiracetam del 20% più elevata nei bambini che assumono medicinali antiepilettici dovuto ad un effetto di induzione enzimatica. Non è richiesto un adattamento della dose.

Probenecid

Probenecid (500 mg quattro volte al giorno), un agente bloccante della secrezione tubulare renale, ha mostrato di inibire la clearance renale del metabolita primario ma non di levetiracetam. Tuttavia, la concentrazione di questo metabolita rimane bassa. E' prevedibile che altri medicinali escreti con secrezione tubulare attiva possano ridurre la clearance renale del metabolita. L'effetto di levetiracetam sul probenecid non è stato studiato e l'effetto di levetiracetam su altri medicinali secreti con meccanismo attivo, *ad es.* FANS, sulfamidici e metotrexato, è sconosciuto.

Contraccettivi orali e altre interazioni farmacocinetiche

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

Antiacidi

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

Cibo e alcool

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

Non sono disponibili dati sulle interazioni di levetiracetam con alcool.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Levetiracetam TecniGen deve essere evitato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi, a meno che non sia strettamente necessario.

Come per altri medicinali antiepilettici, i cambiamenti fisiologici associati alla gravidanza possono influenzare le concentrazioni plasmatiche di levetiracetam. Durante la gravidanza, è stata osservata una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di levetiracetam. Questa riduzione è più pronunciata durante il terzo trimestre (fino al 60 % della concentrazione basale prima della gravidanza). Le donne in gravidanza trattate con levetiracetam devono essere accuratamente seguite dal punto di vista clinico. L'interruzione dei trattamenti con antiepilettici può comportare una esacerbazione della malattia che può essere nociva per la madre e per il feto.

Allattamento

Levetiracetam è escreto nel latte materno umano. Pertanto, l'allattamento con latte materno deve essere evitato. Tuttavia, se il trattamento con levetiracetam si rendesse necessario durante l'allattamento, dovrà essere valutato il rapporto beneficio/rischio 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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo degli eventi avversi 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 di 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 dall'esperienza post-marketing sono elencate nella seguente tabella in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. La frequenza è così definita: molto comuni (>1/10), comuni (>1/100 a <1/10), non comuni (>1/1.000 a <1/100), rari (>1/10.000 a <1/1.000), molto rari (<1/10.000), non note (non valutabili dai dati disponibili).

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Categoria di frequenza			
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Infezioni e infestazioni	Rinofaringite			Infezione
Patologie del sistema emolinfopoietico			Trombocitopenia, leucopenia	Pancitopenia, neutropenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia	Perdita di peso, aumento di peso	
Disturbi psichiatrici		Depressione, ostilità/aggressività, ansia, insonnia, nervosismo/irritabilità	Tentato suicidio, ideazione suicidaria, 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, disturbo 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 renali e urinarie				Lesione renale acuta
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	Rabdomiolisi e creatinfosfochinasi ematica aumentata*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia/affaticamento		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Traumatismo	

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

Raramente dopo la somministrazione di levetiracetam sono stati osservati casi di encefalopatia. Questi effetti indesiderati si sono verificati in genere all'inizio del trattamento (da pochi giorni a qualche mese) e sono risultati reversibili dopo l'interruzione del trattamento.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

In alcuni dei casi di pancitopenia è stata evidenziata 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, i dati sono stati integrati con l'esperienza post marketing relativa all'uso di levetiracetam.

Il profilo di eventi avversi di 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 relative al comportamento e quelle psichiatriche che sono state più comuni nei bambini rispetto agli 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, i seguenti eventi avversi: 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, i seguenti eventi avversi: irritabilità (molto comune, 11,7%) e coordinazione anormale (comune, 3,3%).

Uno studio di sicurezza sui pazienti pediatrici, condotto secondo un disegno di non inferiorità, in doppio cieco e controllato verso placebo, ha valutato gli effetti cognitivi e neuro-psicologici di levetiracetam in bambini da 4 a 16 anni di età con crisi ad esordio parziale. Il risultato ha evidenziato che levetiracetam non è differente (non inferiore) rispetto al placebo per quanto riguarda la modifica rispetto al basale nel punteggio ottenuto nel 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, nei pazienti trattati con levetiracetam, un peggioramento del comportamento aggressivo misurato in maniera standardizzata e sistematica attraverso l'utilizzo di uno strumento validato (*CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist*). Tuttavia, i soggetti che hanno assunto levetiracetam nello studio "in aperto" di follow-up a lungo termine non hanno manifestato, mediamente, un peggioramento delle loro funzioni comportamentali ed emozionali; in particolare, le valutazioni dei comportamenti aggressivi 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

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

Trattamento del sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

Meccanismo d'azione

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

Studi *in vitro* dimostrano che levetiracetam agisce sui livelli intraneuronali di Ca^{2+} attraverso la parziale inibizione delle correnti di Ca^{2+} di tipo N e riducendo il rilascio di Ca^{2+} dai siti intraneuronali di deposito. Inoltre, inverte parzialmente la riduzione delle correnti in uscita di GABA e glicina

indotte da zinco e β -carboline. Studi *in vitro* hanno ancora 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 evidenza 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

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

Efficacia e sicurezza clinica

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

Negli adulti l'efficacia del levetiracetam è stata dimostrata in 3 studi in doppio cieco, controllati con placebo utilizzando dosaggi 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 ad esordio parziale per settimana, delle crisi epilettiche ad esordio parziale, con trattamento a dose stabile (12/14 settimane), uguale o superiore al 50% rispetto al basale, è stata di 27,7%, 31,6% e 41,3% dei pazienti trattati rispettivamente con 1000, 2000 o 3000 mg di levetiracetam e di 12,6% per i pazienti trattati con placebo.

Popolazione pediatrica

L'efficacia di levetiracetam nei pazienti pediatrici (dai 4 ai 16 anni di età) è stata stabilita 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, per settimana, delle crisi epilettiche ad esordio parziale, uguale o superiore al 50%. Con il trattamento continuato a lungo termine, l'11,4% dei pazienti è stato libero da crisi per almeno 6 mesi e il 7,2% è stato libero da crisi per almeno 1 anno.

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

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

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

L'efficacia del levetiracetam in monoterapia è stata stabilita 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 sulla base della risposta.

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

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

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

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

In tale 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 settimanale del 50% dei giorni con crisi miocloniche per settimana. A seguito del trattamento continuato a lungo termine, il 28,6% dei pazienti è stato libero da crisi miocloniche per almeno 6 mesi ed il 21,0% dei pazienti è stato libero da crisi miocloniche per almeno 1 anno.

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

A causa del suo completo e lineare assorbimento, i livelli plasmatici di levetiracetam possono essere previsti dalla dose orale espressa in mg/kg di peso corporeo. Perciò non c'è necessità di monitorare i livelli plasmatici di levetiracetam.

E' stata evidenziata negli adulti e nei bambini una significativa correlazione tra le concentrazioni salivari e plasmatiche (il rapporto delle concentrazioni saliva/plasma variava in un intervallo da 1 a 1,7

per la formulazione orale in compresse e, dopo 4 ore dall'assunzione, per la formulazione orale in soluzione).

Adulti e adolescenti

Assorbimento

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

Il picco plasmatico delle concentrazioni (C_{max}) è raggiunto 1,3 ore dopo l'assunzione. Lo stato stazionario "steady-state" è raggiunto dopo due giorni di somministrazione di due dosi quotidiane.

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

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

Distribuzione

Non sono disponibili dati sulla distribuzione tissutale nell'uomo.

Né levetiracetam né il suo metabolita primario si legano significativamente alle proteine plasmatiche (< 10%).

Il volume di distribuzione di levetiracetam è compreso approssimativamente tra 0,5 e 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 acetamidico è stata misurata in numerosi tessuti comprese le cellule ematiche. Il metabolita ucb L057 è farmacologicamente inattivo.

Sono stati anche 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 identificati sono responsabili soltanto dello 0,6% della dose.

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

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

In colture di epatociti umani, levetiracetam ha avuto un effetto minimo o nullo su CYP1A2, SULT1E1 o UGT1A1. Levetiracetam ha causato una moderata induzione del CYP2B6 e del CYP3A4. I dati *in vitro* ed i dati *in vivo* relativi alla interazione con contraccettivi orali, digossina e warfarin, indicano che non è attesa alcuna significativa induzione enzimatica *in vivo*. Quindi, l'interazione di levetiracetam con altre sostanze, o *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 quella urinaria, responsabile in media dell'eliminazione del 95% della dose somministrata (approssimativamente il 93% della dose viene escreta nelle 48 ore). L'eliminazione fecale rappresenta solo lo 0,3% della dose.

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

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

Insufficienza renale

La clearance corporea apparente sia di levetiracetam che del suo metabolita primario è correlata con la clearance della creatinina. Nei pazienti con insufficienza renale da grado moderato a grave, deve essere adattata la dose giornaliera di mantenimento di Levetiracetam TecniGen, basandosi sulla clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.2).

Nei soggetti adulti anurici con insufficienza renale allo stadio terminale l'emivita è risultata approssimativamente pari a 25 e 3,1 ore, rispettivamente nei periodi tra le dialisi e durante la dialisi. La frazione di levetiracetam rimossa era del 51% nel corso di una dialisi tipica di 4 ore.

Insufficienza epatica

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

Popolazione pediatrica

Bambini (da 4 a 12 anni)

A seguito di una singola somministrazione orale (20 mg/kg) in bambini con epilessia (da 6 a 12 anni), 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.

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

Infanti e bambini (da 1 mese a 4 anni)

A seguito di somministrazione di una dose singola (20 mg/kg) di soluzione orale 100 mg/ml a bambini epilettici (da 1 mese a 4 anni), il levetiracetam è stato rapidamente assorbito e il picco di concentrazioni plasmatiche è stato osservato circa 1 ora dopo la somministrazione. I dati farmacocinetici hanno indicato che l'emivita è più breve (5,3 ore) rispetto agli 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 su pazienti da 1 mese a 16 anni di età, il peso corporeo era significativamente correlato alla clearance apparente (la clearance aumentava all'aumentare del peso corporeo) ed al volume di distribuzione apparente. L'età inoltre ha influenzato entrambi i parametri. Questo effetto è risultato marcato per gli infanti più piccoli, e attenuato con l'aumentare dell'età, per diventare trascurabile intorno ai 4 anni di età.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Gli eventi avversi non osservati negli studi clinici, ma evidenziati nel ratto e con minore entità nel topo, con livelli di esposizione simili ai livelli di esposizione nell'uomo e con possibile rilevanza per l'uso clinico, hanno riguardato modificazioni a livello epatico, indici di risposta adattativa, quali aumento ponderale ed ipertrofia centrolobulare, infiltrazione adiposa ed innalzamento degli enzimi epatici nel plasma.

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

Due studi sullo sviluppo embrio-fetale (EFD: *Embryo-Fetal Development*) sono stati condotti in ratti a 400, 1200 e 3600 mg/kg/die. A 3600 mg/kg/die, in uno solo dei 2 studi EFD, si è registrato un lieve calo del 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 femmine gravide di ratto (12 volte la dose massima giornaliera raccomandata nell'uomo (MRHD) in base ai mg/m²) e 1200 mg/kg/die per i feti.

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Silice colloidale anidra.

Magnesio stearato.

Amido di mais.

Povidone.

Talco.

Rivestimento della compressa:

Opadry II 85F18422 Bianco, costituito da:

Alcol polivinilico.

Titanio diossido (E171).

Macrogol 4000.

Talco.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Levetiracetam TecniGen 1000 mg compresse rivestite con film sono confezionate in blister di PVC/PVdC/PVC/alluminio contenuti in scatole di cartone e contenenti 30 compresse rivestite con film.

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

Tecnigen S.r.l.

Via Galileo Galilei, 40

20092 Cinisello Balsamo (MI).

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

042137051 - "1000 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/PVdC/PVC/AL.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 luglio 2014.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Novembre 2021.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levetiracetam TecniGen 100 mg/ml soluzione orale.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 100 mg di levetiracetam.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni ml contiene 1,8 mg di metile paraidrossibenzoato (E218), 0,20 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, incolore o leggermente giallognolo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Levetiracetam TecniGen è indicato quale terapia aggiuntiva:

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

La dose iniziale raccomandata è di 250 mg due volte al giorno che dovrebbe essere incrementata fino ad una dose terapeutica iniziale di 500 mg due volte al giorno dopo due settimane. La dose può essere ulteriormente aumentata di 250 mg due volte al giorno ogni due settimane 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 di 500 mg due volte al giorno. Questa dose può essere iniziata dal primo giorno di trattamento.

Sulla base della risposta clinica e della tollerabilità, la dose giornaliera può essere aumentata fino ad un massimo di 1.500 mg due volte al giorno. Gli adattamenti posologici possono essere eseguiti con aumenti o diminuzioni di 500 mg due volte al giorno ogni due fino a quattro settimane.

Popolazioni speciali

Anziani (dai 65 anni in su)

Si raccomanda un adattamento della posologia nei pazienti anziani con funzionalità renale compromessa (vedere "Insufficienza renale" più sotto).

Insufficienza renale

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

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

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

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

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

Adattamento posologico per pazienti adulti e adolescenti di peso superiore a 50 kg con ridotta funzionalità renale:

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

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

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

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

Nei giovani adolescenti, nei bambini e negli infanti, la CLcr, in ml/min/1,73 m², può essere ottenuta dal calcolo 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 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.

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

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

⁽¹⁾ Levetiracetam TecniGen soluzione orale deve essere usata per dosi inferiori a 250 mg e per pazienti incapaci di deglutire compresse.

⁽²⁾ Si raccomanda una dose di carico di 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 da 3,5 a 7 mg/kg (da 0,035 a 0,07 ml/kg).

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

Insufficienza epatica

Non è richiesto alcun adattamento posologico nei pazienti con insufficienza epatica di grado da lieve a moderato. Nei pazienti con grave insufficienza epatica, la clearance della creatinina potrebbe far sottostimare il grado di insufficienza renale.

Pertanto quando la clearance della creatinina è < 60 ml/min/1,73 m² si raccomanda una riduzione del 50% della dose di mantenimento giornaliera.

Popolazione pediatrica

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

Levetiracetam TecniGen soluzione orale è la formulazione preferibile per l'uso negli infanti e nei bambini di età inferiore ai 6 anni. Inoltre, i dosaggi disponibili delle compresse non sono appropriati per iniziare un trattamento nei bambini di peso inferiore a 25 kg, per i pazienti incapaci di deglutire compresse o per la somministrazione di dosi al di sotto di 250 mg. In tutti questi deve essere usato Levetiracetam TecniGen soluzione orale.

Monoterapia

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

Non vi sono dati disponibili.

Terapia aggiuntiva per infanti da 6 a 23 mesi di età, bambini (da 2 a 11 anni) e adolescenti (da 12 a 17 anni) di peso inferiore 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 adattamenti posologici non devono superare incrementi o diminuzioni di 10 mg/kg due volte al giorno ogni due settimane. Deve essere usata la dose efficace più bassa.

La dose nei bambini di 50 kg o più è la stessa che negli adulti.

Dose raccomandata per infanti a partire da 6 mesi di età, bambini ed 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 giorno	180 mg (1,8 ml) due volte al 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
50 kg ⁽²⁾	500 mg due volte al giorno	1500 mg due volte al giorno

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

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

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

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

In funzione della risposta clinica e della tollerabilità, la dose può essere incrementata fino a 21 mg/kg due volte al giorno. Modifiche della dose non devono essere superiori a 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 Levetiracetam TecniGen 100 mg/ml soluzione orale.

Dose raccomandata per infanti da 1 mese a meno di 6 mesi di età:

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

Presentazione disponibile:

- Bottiglia da 300 ml con siringa per somministrazione orale da 10 ml (contenente fino a 1000 mg di levetiracetem) graduata ogni 0,25 ml (corrispondenti a 25 mg). Questa presentazione deve essere prescritta a bambini di età uguale o superiore a 4 anni, adolescenti e adulti.

Per garantire l'accuratezza del dosaggio, deve essere usata una apposita siringa per la somministrazione orale per infanti e bambini di età compresa tra 1 mese e meno di 4 anni.

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 Levetiracetam TecniGen soluzione orale sono forniti una siringa per la somministrazione orale graduata, un adattatore per la siringa e le istruzioni per l'uso contenute 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

Interruzione del trattamento

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

Insufficienza renale

La somministrazione di Levetiracetam TecniGen in pazienti con riduzione della funzionalità renale, può richiedere un adattamento posologico. In pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa, si raccomanda di valutare la funzionalità renale prima di stabilire la posologia (vedere paragrafo 4.2).

Lesione renale acuta

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

Suicidio

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

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

Conta delle cellule ematiche

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

Comportamenti anormali e aggressivi

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

Popolazione pediatrica

Dai dati disponibili nei bambini non si evince una influenza sulla crescita e sulla pubertà. Tuttavia, gli effetti a lungo termine su apprendimento, intelligenza, crescita, funzione endocrina, pubertà e potenziale riproduttivo nei bambini, non sono noti.

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

Eccipienti

Levetiracetam TecniGen 100 mg/ml soluzione orale contiene metile paraidrossibenzoato (E218) e propile paraidrossibenzoato (E216) che possono causare reazioni allergiche (possibilmente ritardate). Il medicinale contiene anche maltitolo liquido; i pazienti con 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 ed adolescenti (da 4 a 17 anni) affetti da epilessia, ha confermato che la terapia aggiuntiva con levetiracetam somministrato per via orale non aveva influenzato le concentrazioni sieriche allo "steady-state" di carbamazepina e valproato somministrati contemporaneamente. Tuttavia, i dati hanno suggerito una clearance per levetiracetam del 20% più elevata nei bambini che assumono medicinali antiepilettici dovuto ad un effetto di induzione enzimatica. Non è richiesto un adattamento della dose.

Probenecid

Probenecid (500 mg quattro volte al giorno), un agente bloccante della secrezione tubulare renale, ha mostrato di inibire la clearance renale del metabolita primario ma non di levetiracetam. Tuttavia, la concentrazione di questo metabolita rimane bassa. E' prevedibile che altri medicinali escreti con secrezione tubulare attiva possano ridurre la clearance renale del metabolita. L'effetto di levetiracetam sul probenecid non è stato studiato e l'effetto di levetiracetam su altri medicinali secreti con meccanismo attivo, *ad es.* FANS, sulfamidici e metotrexato, è sconosciuto.

Contraccettivi orali e altre interazioni farmacocinetiche

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

Antiacidi

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

Cibo e alcool

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

Non sono disponibili dati sulle interazioni di levetiracetam con alcool.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Levetiracetam TecniGen deve essere evitato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi, a meno che non sia strettamente necessario.

Come per altri medicinali antiepilettici, i cambiamenti fisiologici associati alla gravidanza possono influenzare le concentrazioni plasmatiche di levetiracetam. Durante la gravidanza, è stata osservata

una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di levetiracetam. Questa riduzione è più pronunciata durante il terzo trimestre (fino al 60 % della concentrazione basale prima della gravidanza). Le donne in gravidanza trattate con levetiracetam devono essere accuratamente seguite dal punto di vista clinico. L'interruzione dei trattamenti con antiepilettici può comportare una esacerbazione della malattia che può essere nociva per la madre e per il feto.

Allattamento

Levetiracetam è escreto nel latte materno umano. Pertanto, l'allattamento deve essere evitato. Tuttavia, se il trattamento con levetiracetam si rendesse necessario durante l'allattamento, dovrà essere valutato il rapporto beneficio/rischio 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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo degli eventi avversi 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 di 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 dall'esperienza post-marketing sono elencate nella seguente tabella in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. La frequenza è così definita: molto comuni (>1/10), comuni (>1/100 a <1/10), non comuni (>1/1.000 a <1/100), rari (>1/10.000 a <1/1.000), molto rari (<1/10.000), non note (non valutabili dai dati disponibili).

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Categoria di frequenza			
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Infezioni e infestazioni	Rinofaringite			Infezione
Patologie del sistema emolinfopoietico			Trombocitopenia, leucopenia	Pancitopenia, neutropenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia	Perdita di peso, aumento di peso	
Disturbi psichiatrici		Depressione, ostilità/aggressività, ansia, insonnia,	Tentato suicidio, ideazione suicidaria,	Suicidio riuscito, disturbo della

		nervosismo/irritabilità	disturbo psicotico, comportamento anormale, allucinazioni, collera, stato confusionale, attacco di panico, labilità affettiva/sbalzi d'umore, agitazione	personalità, pensiero anormale
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza, cefalea	Convulsione, disturbo dell'equilibrio, capogiro, letargia, tremore	Amnesia, compromissione della memoria, coordinazione anormale/atassia, parestesia, disturbo dell'attenzione	Coreoatetosi, discinesia, ipercinesia
Patologie dell'occhio			Diplopia, visione offuscata	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigine		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastinici		Tosse		
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale, diarrea, dispepsia, vomito, nausea		Pancreatite
Patologie epatobiliari			Test della funzionalità epatica anormali	Insufficienza epatica, epatite
Patologie renali e urinarie				Lesione renale acuta
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	Rabdomiolisi e creatinfosfochinasi ematica aumentata*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia/affaticamento		
Traumatismo, avvelenamento e			Traumatismo	

complicazioni da procedura				
----------------------------	--	--	--	--

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

Raramente dopo la somministrazione di levetiracetam sono stati osservati casi di encefalopatia. Questi effetti indesiderati si sono verificati in genere all'inizio del trattamento (da pochi giorni a qualche mese) e sono risultati reversibili dopo l'interruzione del trattamento.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

In alcuni dei casi di pancitopenia è stata evidenziata 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, i dati sono stati integrati con l'esperienza post marketing relativa all'uso di levetiracetam.

Il profilo di eventi avversi di 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 relative al comportamento e quelle psichiatriche che sono state più comuni nei bambini rispetto agli 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, i seguenti eventi avversi: 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 stati riportati più frequentemente che in altri gruppi di età o nel profilo di sicurezza complessivo, i seguenti eventi avversi: irritabilità (molto comune, 11,7%) e coordinazione anormale (comune, 3,3%).

Uno studio di sicurezza sui pazienti pediatrici, condotto secondo un disegno di non inferiorità, in doppio cieco e controllato verso placebo, ha valutato gli effetti cognitivi e neuro-psicologici di Levetiracetam TecniGen in bambini da 4 a 16 anni di età con crisi ad esordio parziale. Il risultato ha evidenziato che Levetiracetam non è differente (non inferiore) rispetto al placebo per quanto riguarda la modifica rispetto al basale, nel punteggio ottenuto nel 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, nei pazienti trattati con levetiracetam, un peggioramento del comportamento aggressivo, misurato in maniera standardizzata e sistematica attraverso l'utilizzo di uno strumento validato (*CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist*).

Tuttavia, i soggetti che hanno assunto levetiracetam nello studio "in aperto" di follow-up a lungo termine, non hanno manifestato, mediamente, un peggioramento delle loro funzioni comportamentali ed emozionali; in particolare, le valutazioni dei comportamenti aggressivi 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

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

Trattamento del sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

Meccanismo d’azione

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

Studi *in vitro* dimostrano che levetiracetam agisce sui livelli intraneuronali di Ca^{2+} attraverso la parziale inibizione delle correnti di Ca^{2+} di tipo N e riducendo il rilascio di Ca^{2+} dai siti intraneuronali di deposito. Inoltre, inverte parzialmente la riduzione delle correnti in uscita di GABA e glicina, indotte da zinco e β -carboline. Studi *in vitro* hanno ancora 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 evidenza 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

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

Efficacia e sicurezza clinica

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

Negli adulti l’efficacia del levetiracetam è stata dimostrata in 3 studi in doppio cieco, controllati con placebo utilizzando dosaggi 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 per settimana delle crisi epilettiche ad esordio parziale con

trattamento a dose stabile (12/14 settimane), uguale o superiore al 50% rispetto al basale, è stata di 27,7%, 31,6% e 41,3% dei pazienti trattati rispettivamente con 1000, 2000 o 3000 mg di levetiracetam e di 12,6% per i pazienti trattati con placebo.

Popolazione pediatrica

L'efficacia di levetiracetam nei pazienti pediatrici (dai 4 ai 16 anni di età) è stata stabilita 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, per settimana, delle crisi epilettiche ad esordio parziale, per settimana uguale o superiore al 50%. Con il trattamento continuato a lungo termine, l'11,4% dei pazienti è stato libero da crisi per almeno 6 mesi e il 7,2% è stato libero da crisi per almeno 1 anno.

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

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

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

L'efficacia di levetiracetam in monoterapia è stata stabilita 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 sulla base della risposta.

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

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

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

L'efficacia di levetiracetam è stata stabilita in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 16 settimane, in pazienti a partire dai 12 anni di età o più, affetti da epilessia

generalizzata idiopatica con crisi miocloniche in differenti sindromi. La maggioranza dei pazienti presentava epilessia mioclonica giovanile.

In tale 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 settimanale del 50% dei giorni con crisi miocloniche. A seguito del trattamento continuato a lungo termine, il 28,6% dei pazienti è stato libero da crisi miocloniche per almeno 6 mesi ed il 21,0% dei pazienti è stato libero da crisi miocloniche per almeno 1 anno.

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

L'efficacia di 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 tale studio la dose di levetiracetam è stata di 3000 mg/die per adulti ed adolescenti oppure di 60 mg/kg/die per i bambini, somministrata in due dosi separate.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

A causa del suo completo e lineare assorbimento, i livelli plasmatici di levetiracetam possono essere previsti dalla dose orale espressa in mg/kg di peso corporeo. Perciò non c'è necessità di monitorare i livelli plasmatici di levetiracetam.

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

Adulti e adolescenti

Assorbimento

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

Il picco plasmatico delle concentrazioni (C_{max}) è raggiunto 1,3 ore dopo l'assunzione. Lo stato stazionario (steady-state) è raggiunto dopo due giorni di somministrazione di due dosi quotidiane.

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

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

Distribuzione

Non sono disponibili dati sulla distribuzione tissutale nell'uomo.

Né levetiracetam né il suo metabolita primario si legano significativamente alle proteine plasmatiche (< 10%).

Il volume di distribuzione di levetiracetam è compreso approssimativamente tra 0,5 e 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 acetamidico. La produzione del metabolita primario, ucb L057 non è supportata dalle isoforme del citocromo P450 epatico. L'idrolisi del gruppo acetamidico è stata misurata in numerosi tessuti comprese le cellule ematiche. Il metabolita ucb L057 è farmacologicamente inattivo.

Sono stati anche 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 identificati sono responsabili soltanto dello 0,6% della dose.

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

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

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

Eliminazione

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

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

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

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

Insufficienza renale

La clearance corporea apparente sia di levetiracetam che del suo metabolita primario è correlata con la clearance della creatinina. Nei pazienti con insufficienza renale da grado moderato a grave, deve essere adattata la dose giornaliera di mantenimento di Levetiracetam TecniGen, basandosi sulla clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.2).

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

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

Insufficienza epatica

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

Popolazione pediatrica

Bambini (da 4 a 12 anni)

A seguito di una singola somministrazione orale (20 mg/kg) in bambini con epilessia (da 6 a 12 anni), 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.

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

Infanti e bambini (da 1 mese a 4 anni)

A seguito di somministrazione di una dose singola (20 mg/kg) di soluzione orale 100 mg/ml a bambini epilettici (da 1 mese a 4 anni), il levetiracetam è stato rapidamente assorbito e il picco di concentrazioni plasmatiche è stato osservato circa 1 ora dopo la somministrazione. I dati farmacocinetici hanno indicato che l'emivita è più breve (5,3 ore) rispetto agli 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 su pazienti da 1 mese a 16 anni di età, il peso corporeo era significativamente correlato alla clearance apparente (la clearance aumentava all'aumentare del peso corporeo) ed al volume di distribuzione apparente. L'età inoltre ha influenzato entrambi i parametri. Questo effetto è risultato marcato per gli infanti più piccoli, e attenuato con l'aumentare dell'età, per diventare trascurabile intorno ai 4 anni di età.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Gli eventi avversi non osservati negli studi clinici, ma evidenziati nel ratto e con minore entità nel topo, con livelli di esposizione simili ai livelli di esposizione nell'uomo e con possibile rilevanza per l'uso clinico, hanno riguardato modificazioni a livello epatico, indici di risposta adattativa, quali aumento ponderale ed ipertrofia centrolobulare, infiltrazione adiposa ed innalzamento degli enzimi epatici nel plasma.

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

Due studi sullo sviluppo embrio-fetale (EFD: *Embryo-Fetal Development*) sono stati condotti in ratti a 400, 1200 e 3600 mg/kg/die. A 3600 mg/kg/die, in uno solo dei 2 studi EFD, si è registrato un lieve calo del 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 femmine gravide di ratto (12 volte la dose massima giornaliera raccomandata nell'uomo (MRHD) in base ai mg/m²) e 1200 mg/kg/die per i feti.

Quattro studi sullo sviluppo embrio-fetale sono stati condotti sui conigli utilizzando dosi di 200, 600, 800, 1200 e 1800 mg/kg/die. La dose di 1800 mg/kg/die ha indotto una marcata tossicità materna e una diminuzione del peso fetale associate ad una maggiore incidenza di feti con anomalie

cardiovascolari/scheletriche. Il NOAEL è stato <200 mg/kg/die per le ratte gravide e di 200 mg/kg/die per i feti (equivalente alla MRHD in base ai mg/m²).

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio citrato anidro.

Acido citrico monoidrato.

Metile paraidrossibenzoato (E218).

Propile paraidrossibenzoato (E216).

Monoammonio glicirrizinato.

Glicerolo.

Maltitolo liquido.

Potassio acesulfame.

Aroma.

Acqua purificata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo la prima apertura: 3 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il medicinale nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bottiglia di vetro ambrato (tipo III) da 300 ml con un sistema di chiusura (polipropilene) a prova di bambino in una scatola di cartone contenente una siringa graduata per la somministrazione orale da 10 ml e un adattatore per la siringa.

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

Tecnigen S.r.l.

Via Galileo Galilei, 40

20092 Cinisello Balsamo (MI).

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

042137063 - "1000 mg/ml soluzione orale" flacone in vetro da 300 ml con chiusura a prova di bambino, siringa graduata e adattatore.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 luglio 2014.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Novembre 2021.