**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LEVETIRACETAM DOCgen 100 mg/ml soluzione orale

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 100 mg di levetiracetam

Eccipienti con effetti noti:

Ogni ml contiene 2,5 mg di metile paraidrossibenzoato (E218), 300 mg di maltitolo liquido (E965), 14,8 mg di sodio e 0,0016 mg di alcol benzilico.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

Liquido limpido.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

LEVETIRACETAM DOCgen è indicato quale terapia aggiuntiva

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

### 4.2 POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Posologia

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

*Tutte le indicazioni*

*Adulti (≥ 18 anni) e adolescenti (da 12 a 17 anni) del peso di 50 kg o superiore*
La dose terapeutica iniziale è di 500 mg due volte al giorno. Questa dose può essere iniziata dal primo giorno di trattamento. Tuttavia, potrà essere somministrata una dose iniziale inferiore di 250 mg due volte al giorno su valutazione

del medico della riduzione delle crisi rispetto ai possibili effetti indesiderati. Questa potrà essere aumentata a 500 mg due volte al giorno dopo due settimane.

Sulla base della risposta clinica e della tollerabilità, la dose giornaliera può essere aumentata fino ad un massimo di 1500 mg due volte al giorno. Gli aggiustamenti posologici possono essere fatti con aumenti o diminuzioni di 250 mg o 500 mg due volte al giorno ogni due fino a quattro settimane.

*Adolescenti (da 12 a 17 anni) di peso inferiore a 50 kg e bambini da 1 mese di età*

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

Interruzione del trattamento

Se si deve interrompere il trattamento con levetiracetam si raccomanda una sospensione graduale (ad es. negli adulti e negli adolescenti di peso superiore a 50 kg: diminuzione di 500 mg due volte al giorno ad intervalli di tempo compresi tra due e quattro settimane; 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).

Popolazioni speciali

*Anziani (dai 65 anni in poi)*

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

*Compromissione renale*

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

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

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

Inoltre, la $CL_{cr}$ è aggiustata per l'area della superficie corporea (BSA) come segue:

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

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

| Gruppo | Clearance della creatinina (ml/min/1,73 $m^2$) | 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 nefropatia allo stadio terminale (ESRD) sottoposti a dialisi(1) | - | da 500 a 1000 mg una volta al dì(2) |

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

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

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

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

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

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.

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

| Gruppo | Clearance della creatinina (ml/min/1,73$m^2$) | Dose e numero di somministrazioni(1) | |
|---|---|---|---|
| | | Infanti da 1 mese a meno di 6 mesi | Infanti da 6 a 23 mesi, bambini ed 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 nefropatia allo stadio terminale (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 DOCgen soluzione orale deve essere usata per dosi inferiori a 250 mg, per dosi che non sono multiple di 250 mg quando non è possibile ottenere la dose raccomandata prendendo un numero multiplo di compresse 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).

*Compromissione epatica*

Non è richiesto adeguamento posologico nei pazienti con compromissione epatica di grado da lieve a moderato. In pazienti con grave compromissione epatica, la clearance della creatinina può far sottostimare il grado di insufficienza renale. Pertanto quando la clearance della creatinina è < 60 mL/min/1,73 $m^2$ si raccomanda una riduzione del 50 % della dose di mantenimento giornaliera.

Popolazione pediatrica

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

Levetiracetam 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 il trattamento iniziale nei bambini di peso inferiore a 25 kg, per i pazienti incapaci di deglutire compresse o per la somministrazione di dosi al di sotto di 250 mg. In tutti i casi sopra citati deve essere usata levetiracetam soluzione orale.

*Monoterapia*

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

Non vi sono dati disponibili.

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

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

*Terapia aggiuntiva per infanti da 6 a 23 mesi di età, bambini (da 2 a 11 anni) ed adolescenti (da 12 a 17 anni) di peso inferiore ai 50 kg*
La dose terapeutica iniziale è di 10 mg/kg due volte al giorno.

Sulla base della risposta clinica e della tollerabilità, la dose può essere aumentata di 10 mg/kg due volte al giorno ogni 2 settimane fino a 30 mg/kg due volte al giorno. Gli aggiustamenti posologici non devono superare aumenti o diminuzioni di 10 mg/kg due volte al giorno ogni due settimane. Deve essere usata la dose efficace più bassa per tutte le indicazioni.

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

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

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

| Peso | Dose iniziale:<br>10 mg/kg due volte al giorno | Dose massima:<br>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 m) 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 DOCgen 100 mg/ml soluzione orale.

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

*Terapia aggiuntiva per infanti da 1 mese a meno di 6 mesi di età*
La dose terapeutica iniziale è di 7 mg/kg due volte al giorno.

A seconda della risposta clinica e della tollerabilità, la dose può essere aumentata di 7 mg/kg due volte

al giorno ogni 2 settimane fino alla dose raccomandata di 21 mg/kg due volte al giorno. Gli aggiustamenti posologici non devono superare aumenti o diminuzioni di 7 mg/kg due volte al giorno ogni due settimane. Deve essere usata la dose efficace più bassa.

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

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

| Peso | Dose iniziale:<br>7 mg/kg due volte al giorno | Dose massima:<br>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 |

Sono disponibili tre presentazioni:

- Un flacone da 300 ml con una siringa per uso orale da 10 ml (per somministrare fino a 1000 mg di levetiracetam), graduata ogni 0,25 ml (corrispondenti a 25 mg).
  Questa presentazione deve essere prescritta ai bambini di 4 anni o di età superiore, agli adolescenti e agli adulti.
- Un flacone da 150 ml con una siringa per uso orale da 3 ml (per somministrare fino a 300 mg di levetiracetam), graduata ogni 0,1 ml (corrispondenti a 10 mg).
  Al fine di assicurare l'accuratezza del dosaggio, questa presentazione deve essere prescritta agli infanti ed ai bambini piccoli da 6 mesi a meno di 4 anni di età.
- Un flacone da 150 ml con una siringa per uso orale da 1 ml (per somministrare fino a 100 mg di levetiracetam), graduata ogni 0,05 ml (corrispondenti a 5 mg).
  Al fine di assicurare l'accuratezza del dosaggio, questa presentazione deve essere prescritta agli infanti da 1 mese a meno di 6 mesi di età.

Modo di somministrazione

LEVETIRACETAM DOCgen soluzione orale è per uso orale.

La soluzione orale può essere diluita in un bicchiere d'acqua o in un biberon e può essere assunta con o senza cibo. Dopo la somministrazione orale si potrebbe percepire il sapore amaro di levetiracetam.

## 4.3 CONTROINDICAZIONI

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

## 4.4 AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI DI IMPIEGO

Compromissione renale

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

Lesione renale acuta

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

Conta delle cellule ematiche

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

Suicidio

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

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

Comportamenti anormali e aggressivi

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

Peggioramento delle crisi convulsive
Come per altri tipi di farmaci antiepilettici, levetiracetam può raramente aggravare la frequenza o la gravità delle crisi convulsive. Questo effetto paradosso è stato segnalato principalmente entro il primo mese dopo l'inizio di levetiracetam o l'aumento della dose ed è risultato reversibile dopo l'interruzione del farmaco o la riduzione della dose. I pazienti devono essere avvertiti della necessità di consultare immediatamente il proprio medico in caso di aggravamento dell'epilessia.
La mancanza di efficacia o il peggioramento delle crisi sono stati riportati, ad esempio, in pazienti con epilessia associata a mutazioni del gene codificante per la subunità alfa-8 del canale voltaggio dipendente del sodio (SCN8A).

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

Popolazione pediatrica

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

Eccipienti

LEVETIRACETAM DOCgen 100 mg/ml soluzione orale contiene metile paraidrossibenzoato (E218) che può causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Contiene inoltre maltitolo liquid (E965). I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per ml, cioè essenzialmente 'senza sodio'.
Questo medicinale contiene 0,0016 mg di alcol benzilico per ml. Alcol benzilico può causare reazioni allergiche.
Questo medicinale non deve essere usato per più di una settimana nei bambini piccoli (età inferiore a 3 anni).
Grandi volumi devono essere usati con cautela e solo se necessario, specialmente in donne in gravidanza o che stanno allattando a causa del rischio di accumulo e tossicità (acidosi metabolica).
Grandi volumi devono essere usati con cautela e solo se necessario, specialmente in pazienti con insufficienza epatica o renale a causa del rischio di accumulo e tossicità (acidosi metabolica).

## 4.5 INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI ED ALTRE FORME D'INTERAZIONE

Medicinali antiepilettici

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

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

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

Probenecid

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

Metotressato

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

Contraccettivi orali e altre interazioni farmacocinetiche

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

Lassativi

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

Cibo e alcol

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 alcol.

## 4.6 FERTILITÀ, GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Donne in età fertile

Deve essere richiesto il parere di uno specialista nel caso di donne in età fertile. Quando una donna sta pianificando una gravidanza, il trattamento con levetiracetam deve essere riconsiderato. Come con tutti i medicinali antiepilettici, l'improvvisa interruzione di levetiracetam deve essere evitata, in quanto ciò potrebbe portare alla comparsa improvvisa di crisi convulsive che potrebbero avere gravi conseguenze per la donna e per il nascituro. La monoterapia deve essere preferita quando possibile poiché la terapia con più farmaci antiepilettici potrebbe essere associata ad un rischio più elevato di malformazioni congenite rispetto alla monoterapia, a seconda degli antiepilettici associati

Gravidanza

Numerosi dati di post-marketing in donne in gravidanza esposte a levetiracetam in monoterapia (più di 1800, in più di 1500 delle quali l'esposizione si è verificata durante il 1° trimestre) non suggeriscono un aumento del rischio di malformazioni congenite maggiori. Sono disponibili solo limitate evidenze sullo sviluppo neurologico di bambini esposti a levetiracetam in monoterapia in utero.

Tuttavia, studi epidemiologici recenti (su circa 100 bambini) non suggeriscono un aumento del rischio di disturbi o ritardi dello sviluppo neurologico.

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

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

Allattamento

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

Fertilità

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

## 4.7 EFFETTI SULLA CAPACITÀ DI GUIDARE VEICOLI E SULL'USO DI MACCHINARI

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

## 4.8 EFFETTI INDESIDERATI

Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

Tabella delle reazioni avverse

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

<1/10); non comune (≥1/1000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1000) e molto raro (<1/10.000).

| Classificazione | Categoria di frequenza |
|---|---|

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

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

**Durante la sorveglianza post-marketing sono stati osservati casi molto rari di sviluppo di disturbi ossessivo compulsivi (*obsessive-compulsive disorder*, OCD) in pazienti con pregressa anamnesi di OCD o disturbi psichiatrici.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

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

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

Popolazione pediatrica

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

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

Il profilo delle reazioni avverse del levetiracetam è generalmente simile nell'ambito dei diversi gruppi di età e delle indicazioni approvate nel trattamento dell'epilessia. Negli studi clinici controllati con placebo, i risultati sulla sicurezza nei

pazienti pediatrici sono stati coerenti con il profilo di sicurezza di levetiracetam negli adulti, ad eccezione delle reazioni avverse comportamentali e psichiatriche che sono state più comuni nei bambini rispetto che negli adulti. Nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 4 e 16 anni, sono stati riportati più frequentemente che in altri gruppi di età o nel profilo di sicurezza complessivo vomito (molto comune, 11,2%), agitazione (comune, 3,4%), sbalzi d'umore (comune, 2,1%), labilità affettiva (comune, 1,7%), aggressività (comune, 8,2%), comportamento anormale (comune, 5,6%) e letargia (comune, 3,9%). In infanti e bambini di età compresa tra 1 mese e meno di 4 anni, sono state riportate più frequentemente che in altri gruppi di età o nel profilo di sicurezza complessivo irritabilità (molto comune, 11,7%) e coordinazione anormale (comune, 3,3%).

Uno studio di sicurezza sui pazienti pediatrici, condotto secondo un disegno di non inferiorità, in doppio cieco e controllato verso placebo, ha valutato gli effetti cognitivi e neuro-psicologici di levetiracetam in bambini da 4 a 16 anni di età con crisi ad esordio parziale. Levetiracetam si è dimostrato non differente (non inferiore) rispetto al placebo per quanto riguarda la modifica rispetto al basale nel punteggio ottenuto ai subtest "Attenzione e Memoria" della scala di Leiter-R (*Memory Screen Composite score*) nella popolazione per-protocol. I risultati correlati alle funzioni comportamentali ed emozionali hanno indicato un peggioramento, nei pazienti trattati con levetiracetam, del comportamento aggressivo misurato in maniera standardizzata e sistematica, con l'utilizzo di uno strumento validato (*CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist*). Tuttavia, i soggetti che hanno assunto levetiracetam nello studio in aperto di follow-up a lungo termine non hanno manifestato, mediamente, un peggioramento delle loro funzioni comportamentali ed emozionali; in particolare, le valutazioni dell'aggressività nei comportamenti non sono peggiorate rispetto al basale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

### 4.9 SOVRADOSAGGIO

Sintomi

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

Trattamento del sovradosaggio

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

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

Meccanismo d'azione

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

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

Effetti farmacodinamici

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

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

Negli adulti l'efficacia del levetiracetam è stata dimostrata in 3 studi in doppio cieco, controllati con placebo con dosi di 1000 mg, 2000 mg o 3000 mg/die, suddivise in 2 somministrazioni, per una durata di trattamento fino a 18 settimane. In una analisi globale, la percentuale di pazienti che ha ottenuto una riduzione della frequenza delle crisi ad esordio parziale per settimana, nel periodo di trattamento a dose stabile (12/14 settimane), uguale o superiore al 50% rispetto al basale, è stata di 27,7%, 31,6% e 41,3% dei pazienti trattati rispettivamente con 1000, 2000 o 3000 mg di levetiracetam e di 12,6% per i pazienti trattati con placebo.

Popolazione pediatrica

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

Il 44,6% dei pazienti trattati con levetiracetam e il 19,6% dei pazienti trattati con placebo ha avuto, rispetto al basale, una riduzione della frequenza delle crisi ad esordio parziale per settimana uguale o superiore al 50%. Con il trattamento continuato a lungo termine, l'11,4% dei pazienti è stato libero da crisi per almeno 6 mesi e il 7,2% è stato libero da crisi per almeno 1 anno.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

In questo studio la dose di levetiracetam è stata di 3000 mg/die, somministrata in due dosi separate. Il 58,3% dei pazienti trattati con levetiracetam e il 23,3% dei pazienti trattati con placebo ha avuto almeno una riduzione del 50% dei giorni con crisi miocloniche per settimana. A seguito del trattamento continuato a lungo termine, il 28,6% dei pazienti è stato libero da crisi miocloniche per almeno 6 mesi ed il 21,0% dei pazienti è stato libero da crisi miocloniche per almeno 1 anno.

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

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

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

## 5.2 PROPRIETÀ FARMACOCINETICHE

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

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

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

<u>Adulti ed adolescenti</u>

Assorbimento

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

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

Le concentrazioni al picco plasmatico ($C_{max}$) sono tipicamente di 31 e 43 µg/ml in seguito rispettivamente ad una singola dose di 1000 mg ed a una dose di 1000 mg ripetuta due volte al giorno. L'entità di assorbimento non è dose dipendente e non è influenzata dal cibo.

Distribuzione

Non sono disponibili dati sulla distribuzione tissutale nell'uomo.

Né levetiracetam né il suo metabolita primario si legano significativamente alle proteine plasmatiche (< 10 %). Il volume di distribuzione di levetiracetam va approssimativamente da 0,5 a 0,7 L/kg, ed è un valore prossimo al volume totale corporeo di acqua.

Biotrasformazione

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

Sono stati inoltre identificati due metaboliti minori. Uno è stato ottenuto dall'idrossilazione dell'anello pirrolidonico (1,6 % della dose) e l'altro dall'apertura dell'anello pirrolidonico (0,9 % della dose).

Altri componenti non noti erano responsabili soltanto dello 0,6 % della dose.

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

*In vitro*, levetiracetam ed il suo metabolita primario hanno mostrato di non inibire le attività delle principali isoforme del citocromo $P_{450}$ 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 la via urinaria, responsabile in media dell'eliminazione del 95 % della dose somministrata (approssimativamente il 93 % della dose viene escreta nelle 48 ore).

L'eliminazione fecale rappresenta solo lo 0,3 % della dose.

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

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

Anziani

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

Compromissione renale

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

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

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

*Bambini (da 4 a 12 anni)*

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

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

*Infanti e bambini (da 1 mese a 4 anni)*

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

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

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

## 5.3 DATI PRECLINICI DI SICUREZZA

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

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

Non sono state osservate reazioni avverse sulla fertilità maschile e femminile o sulla capacità riproduttiva nei ratti a dosi fino a 1800 mg/kg/die (6 volte la MRHD (*Maximum Recommended Human Daily Dose*) in base ai mg/m$^2$ o in base all'esposizione), sia nella generazione parentale che nella generazione F1.

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

Quattro studi sullo sviluppo embrio-fetale sono stati condotti sui conigli utilizzando dosi di 200, 600, 800, 1200 e 1800 mg/kg/die. La dose di 1800 mg/kg/die ha indotto una marcata tossicità materna e una diminuzione del peso fetale in associazione con una maggiore incidenza di feti con anomalie cardiovascolari /scheletriche. Il NOAEL è stato <200 mg/kg/die per le gravide e di 200 mg/kg/die per i feti (equivalente alla MRHD in base ai mg/m$^2$).

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/m$^2$).

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

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio citrato (per aggiustamento del pH)

Acido citrico (per aggiustamento del pH)

Metile paraidrossibenzoato (E218)

Glicerolo (E422)

Acesulfame potassico (E950)

Maltitolo liquido (E965)

Liquido al lampone (contenente alcol benzilico)

Acqua depurata

### 6.2 INCOMPATIBILITÀ

Non pertinente.

### 6.3 PERIODO DI VALIDITÀ

3 anni.

Dopo la prima apertura: 7 mesi. Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

### 6.4 PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura, vedere paragrafo 6.3.

### 6.5 NATURA E CONTENUTO DEL CONTENITORE

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

Flacone di vetro ambrato da 150 ml (tipo III), con chiusura a prova di bambino in polipropilene bianco in una scatola di cartone contenente anche una siringa graduata da 3 ml per uso orale (polipropilene, polietilene) per 0,1 ml e un adattatore per la siringa (in polietilene).

Flacone di vetro ambrato da 150 ml (tipo III), con chiusura a prova di bambino in polipropilene bianco in una scatola di cartone contenente anche una siringa graduata da 1 ml per uso orale (polipropilene, polietilene) per 0,05 ml e un adattatore per la siringa (in polietilene).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO E LA MANIPOLAZIONE

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

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici Srl, Via Turati 40, 20121 Milano

## 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n: 046222016- "100 mg/ml soluzione orale" 1 flacone in vetro da 150 ml con siringa graduata da 1 ml in pp/pe e adattatore
AIC n: 046222028- "100 mg/ml soluzione orale" 1 flacone in vetro da 150 ml con siringa graduata da 3 ml in pp/pe e adattatore
AIC n: 046222030- "100 mg/ml soluzione orale" 1 flacone in vetro da 300 ml con siringa graduata da 10 ml in pp/pe e adattatore

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Marzo 2019

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Dicembre 2023