Il presente documento riporta le informazioni sul prodotto approvate relative a Keppra, con evidenziate le modifiche che vi sono state apportate in seguito alla procedura precedente (EMEA/H/C/000277/WS2529/0200)

Per maggiori informazioni, consultare il sito web dell’Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keppra>

**ALLEGATO I**

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Keppra 250 mg compresse rivestite con film

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene 250 mg di levetiracetam.

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

**3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Blu, di forma ovale di 13 mm, incisa e con la scritta “ucb” e “250” impressa su un lato.

La linea di frattura serve solo per facilitare la rottura e migliorare la deglutizione e non per dividere la compressa in dosi uguali.

**4. INFORMAZIONI CLINICHE**

**4.1 Indicazioni terapeutiche**

Keppra 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.

Keppra è indicato quale terapia aggiuntiva

* nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in adulti, adolescenti, bambini e infanti a partire da 1 mese di età con epilessia
* nel trattamento delle crisi miocloniche in adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età con Epilessia Mioclonica Giovanile
* nel trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie in adulti e 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 (CLcr) in mL/min. La CLcr in mL/min può essere calcolata dalla determinazione della creatinina sierica (mg/dL) utilizzando, per adulti e adolescenti di peso superiore o uguale a 50 kg, la seguente formula:

[140-età (anni)] x peso (kg)

CLcr (mL/min) = ----------------------------------------- (x 0,85 nelle donne)

72 x creatinina sierica (mg/dL)

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

CLcr (mL/min)

CLcr (mL/min/1,73 m2) = ----------------------------------- x 1,73

BSA del soggetto (m2)

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Gruppo | Clearance della creatinina (mL/min/1,73 m2) | Dose e numero di somministrazioni |
| Normale  Lieve  Moderato  Grave  Pazienti con nefropatia allo stadio terminale (ESRD)  sottoposti a dialisi(1) | ≥ 80  50‑79  30‑49  < 30  - | da 500 a 1 500 mg due volte al dì  da 500 a 1 000 mg due volte al dì  da 250 a 750 mg due volte al dì  da 250 a 500 mg due volte al dì  da 500 a 1 000 mg una volta al dì(2) |

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

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

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

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

Altezza (cm) x ks

CLcr (mL/min/1,73 m2) = ----------------------------------

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 e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg con funzionalità renale alterata:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Gruppo | Clearance della creatinina (mL/min/1,73 m2) | 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 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) Keppra 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 m2 si raccomanda una riduzione del 50% della dose di mantenimento giornaliera.

Popolazione pediatrica

Il medico deve prescrivere la forma farmaceutica ed 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. Keppra soluzione orale è la formulazione preferibile per l’uso in questa popolazione. Inoltre, i dosaggi disponibili delle compresse non sono appropriati per il trattamento iniziale nei bambini di peso inferiore a 25 kg, per i pazienti incapaci di deglutire compresse o per la somministrazione di dosi al di sotto di 250 mg. In tutti i casi sopra citati deve essere usata Keppra soluzione orale.

*Monoterapia*

La sicurezza e l’efficacia di Keppra somministrato in monoterapia a bambini e 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) e 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) e adolescenti (da 12 a 17 anni) di peso inferiore ai 50* *kg*

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

Per bambini di età uguale o superiore ai 6 anni, Keppra soluzione orale deve essere usata per dosi inferiori a 250 mg, per dosi che non sono multipli di 250 mg quando non è possibile somministrare la dose raccomandata prendendo più compresse e per pazienti incapaci di deglutire compresse.

Deve essere usata la dose efficace più bassa per tutte le indicazioni. La dose iniziale per i bambini e gli adolescenti di 25 kg deve essere 250 mg due volte al giorno fino ad una dose massima di 750 mg due volte al giorno.

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) e adolescenti (da 12 a 17 anni) del peso di 50* *kg o superiore* per tutte le indicazioni.

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

La soluzione orale è la formulazione da utilizzare negli infanti.

Modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film devono essere somministrate per via orale, deglutite con una sufficiente quantità di liquido e possono essere assunte con o senza cibo. Dopo la somministrazione orale si potrebbe percepire il sapore amaro di levetiracetam. 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**

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 metanalisi 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

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

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

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

**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 e 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.

Metotrexato

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

Gravidanza

Un ampio numero di dati post-marketing in donne in gravidanza esposte a levetiracetam in monoterapia (più di 1 800, in più di 1 500 delle quali l’esposizione si è verificata durante il 1° trimestre) non suggeriscono un aumento del rischio di malformazioni congenite maggiori. Sono disponibili solo limitate evidenze sullo sviluppo neurologico di bambini esposti a Keppra in monoterapia in utero. Tuttavia, studi epidemiologici recenti (su circa 100 bambini) non suggeriscono un aumento del rischio di disturbi o ritardi dello sviluppo neurologico.

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

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

Allattamento

Levetiracetam è escreto nel latte materno umano. Pertanto, l’allattamento con latte materno non è raccomandato. Tuttavia, se il trattamento con levetiracetam si rendesse necessario durante l’allattamento, il rapporto 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 finché non è accertato che la loro abilità ad eseguire queste attività non è influenzata.

**4.8 Effetti indesiderati**

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono: 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 3 416 pazienti trattati con levetiracetam. Questi dati sono integrati con l’uso di levetiracetam in corrispondenti studi di estensione in aperto, così come dall’esperienza post-marketing. Il profilo di sicurezza del levetiracetam è generalmente simile nell’ambito dei diversi gruppi di età (pazienti adulti e pediatrici) e delle indicazioni approvate nel trattamento dell’epilessia.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate nel corso di studi clinici (adulti, adolescenti, bambini ed 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 (≥1/1 000, <1/100); raro (≥1/10 000, <1/1 000) e molto raro (<1/10 000).

| Classificazione per sistemi ed organi (MedDRA) | Categoria di frequenza | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 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)(1),  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(2) |
| 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, alterazione dell’andatura, encefalopatia, aggravamento delle crisi convulsive, sindrome neurolettica maligna(3) |  |
| 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 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(3) |  |
| Patologie renali e urinarie |  |  |  | Lesione renale acuta |  |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione |  | Astenia/  stanchezza |  |  |  |
| Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura |  |  | Traumatismo |  |  |

(1) Vedere il paragrafo “Descrizione di reazioni avverse selezionate”.

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

(3) La prevalenza è significativamente più elevata nei pazienti giapponesi rispetto ai pazienti non giapponesi.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

*Reazioni di ipersensibilità multiorgano*

Reazioni di ipersensibilità multiorgano (note anche come reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici [*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms,* DRESS]) sono state segnalate raramente in pazienti trattati con levetiracetam. Le manifestazioni cliniche possono svilupparsi da 2 a 8 settimane dopo l’inizio del trattamento. Queste reazioni sono di espressione variabile, ma tipicamente si presentano con febbre, eruzione cutanea, edema facciale, linfoadenopatie, anomalie ematologiche e possono essere associate al coinvolgimento di diversi sistemi d’organo, soprattutto il fegato. Se si sospetta una reazione di ipersensibilità multiorgano, levetiracetam deve essere interrotto.

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. Keppra si è dimostrato non differente (non inferiore) rispetto al placebo per quanto riguarda la modifica rispetto al basale nel punteggio ottenuto ai subtest “Attenzione e Memoria” della scala di Leiter-R (*Memory Screen* *Composite score*) nella popolazione per-protocol. I risultati correlati alle funzioni comportamentali ed emozionali hanno indicato un peggioramento, nei pazienti trattati con levetiracetam, del comportamento aggressivo misurato in maniera standardizzata e sistematica, con l’utilizzo di uno strumento validato (*CBCL –* *Achenbach Child Behavior Checklist*). Tuttavia, i soggetti che hanno assunto levetiracetam nello studio in aperto di follow-up a lungo termine non hanno manifestato, mediamente, un peggioramento delle loro funzioni comportamentali ed emozionali; in particolare, le valutazioni dell’aggressività nei comportamenti non sono peggiorate rispetto al basale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l’autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’[Allegato V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Sovradosaggio**

Sintomi

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

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’-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 Ca2+ attraverso la parziale inibizione delle correnti di Ca2+ di tipo N e riducendo il rilascio di Ca2+ dai siti intraneuronali di deposito. In aggiunta inverte parzialmente la riduzione, indotta da zinco e -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 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 con dosi di 1 000 mg, 2 000 mg o 3 000 mg/die, suddivise in 2 somministrazioni, per una durata di trattamento fino a 18 settimane. In una analisi globale, la percentuale di pazienti che ha ottenuto una riduzione della frequenza delle crisi ad esordio parziale per settimana, nel periodo di trattamento a dose stabile (12/14 settimane), uguale o superiore al 50% rispetto al basale, è stata di 27,7%, 31,6% e 41,3% dei pazienti trattati rispettivamente con 1 000, 2 000 o 3 000 mg di levetiracetam e di 12,6% per i pazienti trattati con placebo.

Popolazione pediatrica

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

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

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 400‑1 200 mg/die o levetiracetam 1 000‑3 000 mg/die e il trattamento ha avuto una durata fino a 121 settimane in base alla risposta.

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

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

*Terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi miocloniche in adulti e 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 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 questo studio la dose di levetiracetam è stata di 3 000 mg/die per adulti e adolescenti oppure di 60 mg/kg/die per i bambini, somministrata in due dosi separate.

Il 72,2% dei pazienti trattati con levetiracetam e il 45,2% dei pazienti trattati con placebo ha avuto una riduzione della frequenza delle crisi PGTC per settimana uguale o superiore al 50%. A seguito del trattamento continuato a lungo termine, il 47,4% dei pazienti è 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 interindividuale. Non c’è modificazione della clearance dopo somministrazioni ripetute. Non c’è evidenza di alcuna rilevante variabilità circadiana e per sesso e razza. Il profilo farmacocinetico è comparabile nei volontari sani e nei pazienti con epilessia.

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

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

Adulti e adolescenti

Assorbimento

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

Le concentrazioni al picco plasmatico (Cmax) 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 (Cmax) sono tipicamente di 31 e 43 g/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 va approssimativamente da 0,5 a 0,7 L/kg, ed è un valore prossimo al volume totale corporeo di acqua.

Biotrasformazione

Levetiracetam non è ampiamente metabolizzato nell’uomo. La principale via metabolica (24% della dose) è l’idrolisi enzimatica del gruppo acetamide. La produzione del metabolita primario, ucb L057 non è supportata dalle isoforme del citocromo P450 epatico. L’idrolisi del gruppo acetamide è stata misurabile in numerosi tessuti comprese le cellule ematiche. Il metabolita ucb L057 è farmacologicamente inattivo.

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

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

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

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

In colture di epatociti umani, levetiracetam ha avuto un effetto minimo o nullo su CYP1A2, SULT1E1 o UGT1A1. Levetiracetam ha causato una moderata induzione del CYP2B6 e del CYP3A4. I dati *in vitro* ed i dati *in vivo* relativi alla interazione con contraccettivi orali, digossina e warfarin, indicano che non è attesa alcuna significativa induzione enzimatica *in vivo*. Quindi, l’interazione di Keppra 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 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 Keppra, basandosi sulla clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.2).

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

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

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

*Bambini (dai 4 ai 12 anni)*

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 alla 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 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/m2 o in base all’esposizione), sia nella generazione parentale che nella generazione F1.

Due studi sullo sviluppo embrio-fetale (EFD: *Embryo‑Fetal Development*) sono stati condotti in ratti a 400, 1 200 e 3 600 mg/kg/die. A 3 600 mg/kg/die, in uno solo dei 2 studi EFD, si è registrato un lieve calo di peso fetale associato ad un aumento marginale delle alterazioni scheletriche/anomalie minori. Non si è verificato alcun effetto sulla mortalità embrionale né vi è stato un aumento dell’incidenza di malformazioni. Il NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) è stato di 3 600 mg/kg/die per ratti femmina gravide (12 volte la dose massima giornaliera raccomandata nell’uomo (MRHD) in base ai mg/m2) e 1 200 mg/kg/die per i feti.

Quattro studi sullo sviluppo embrio-fetale sono stati condotti sui conigli utilizzando dosi di 200, 600, 800, 1 200 e 1 800 mg/kg/die. La dose di 1 800 mg/kg/die ha indotto una marcata tossicità materna e una diminuzione del peso fetale in associazione con una maggiore incidenza di feti con anomalie cardiovascolari/scheletriche. Il NOAEL è stato < 200 mg/kg/die per le gravide e di 200 mg/kg/die per i feti (equivalente alla MRHD in base ai mg/m2).

Uno studio sullo sviluppo peri- e post-natale è stato condotto su ratti con dosi di levetiracetam di 70, 350, 1 800 mg/kg/die. Il NOAEL è stato ≥ 1 800 mg/kg/die per le femmine F0 e per la generazione F1 per quanto riguarda la sopravvivenza, la crescita e lo sviluppo fino allo svezzamento (6 volte la MRHD in base ai mg/m2).

Studi in ratti e cani, nell’animale neonato e giovane, hanno dimostrato che non si manifestano effetti avversi in alcuno degli end-point standard di sviluppo o di maturazione a dosi fino a 1 800 mg/kg/die (6‑17 volte la MRHD in base ai mg/m2).

**6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

**6.1 Elenco degli eccipienti**

Nucleo della compressa:

Croscarmellosa sodica

Macrogol 6000

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

Rivestimento:

Alcol polivinilico parzialmente idrolizzato

Titanio diossido (E171)

Macrogol 3350

Talco

Indigotina lacca di alluminio (E132)

**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**

Blister di alluminio/PVC inseriti in scatole di cartone contenenti 20, 30, 50, 60, 100 compresse rivestite con film e confezioni multiple contenenti 200 (2 confezioni da 100) compresse rivestite con film.

Blister di alluminio/PVC divisibile per dose unitaria inseriti in scatole di cartone contenenti 100 x 1 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

**7. TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

Belgio

**8. NUMERI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/00/146/001

EU/1/00/146/002

EU/1/00/146/003

EU/1/00/146/004

EU/1/00/146/005

EU/1/00/146/029

EU/1/00/146/034

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL’AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 29 settembre 2000

Data del rinnovo più recente: 20 agosto 2015

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali https://www.ema.europa.eu.

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Keppra 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.

Gialla, di forma ovale di 16 mm, incisa e con la scritta “ucb” e “500” impressa su un lato.

La linea di frattura serve solo per facilitare la rottura e migliorare la deglutizione e non per dividere la compressa in dosi uguali.

**4. INFORMAZIONI CLINICHE**

**4.1 Indicazioni terapeutiche**

Keppra 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.

Keppra 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 e 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

*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 (*  *8 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 1 500 mg due volte al giorno. Gli aggiustamenti posologici possono essere fatti con aumenti o diminuzioni di 250 mg o 500 mg due volte al giorno ogni due fino a quattro settimane.

*Adolescenti (da 12 a 17 anni) di peso inferiore a 50* *kg e bambini da 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 (CLcr) in mL/min. La CLcr in mL/min può essere calcolata dalla determinazione della creatinina sierica (mg/dL) utilizzando, per adulti e adolescenti di peso superiore o uguale a 50 kg, la seguente formula:

[140-età (anni)] x peso (kg)

CLcr (mL/min) = ----------------------------------------- (x 0,85 nelle donne)

72 x creatinina sierica (mg/dL)

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

CLcr (mL/min)

CLcr (mL/min/1,73 m2) = ------------------------------------ x 1,73

BSA del soggetto (m2)

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Gruppo | Clearance della creatinina (mL/min/1,73 m2) | Dose e numero di somministrazioni |
| Normale  Lieve  Moderato  Grave  Pazienti con nefropatia allo stadio terminale (ESRD)  sottoposti a dialisi(1) | ≥ 80  50‑79  30‑49  < 30  - | da 500 a 1 500 mg due volte al dì  da 500 a 1 000 mg due volte al dì  da 250 a 750 mg due volte al dì  da 250 a 500 mg due volte al dì  da 500 a 1 000 mg una volta al dì(2) |

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

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

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

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

Altezza (cm) x ks

CLcr (mL/min/1,73 m2) = ---------------------------------

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 e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg con funzionalità renale alterata:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Gruppo | Clearance della creatinina (mL/min/1,73 m2) | 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 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) Keppra 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 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 m2 si raccomanda una riduzione del 50% della dose di mantenimento giornaliera.

Popolazione pediatrica

Il medico deve prescrivere la forma farmaceutica ed 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. Keppra soluzione orale è la formulazione preferibile per l’uso in questa popolazione. Inoltre, i dosaggi disponibili delle compresse non sono appropriati per il trattamento iniziale nei bambini di peso inferiore a 25 kg, per i pazienti incapaci di deglutire compresse o per la somministrazione di dosi al di sotto di 250 mg. In tutti i casi sopra citati deve essere usata Keppra soluzione orale.

*Monoterapia*

La sicurezza e l’efficacia di Keppra somministrato in monoterapia a bambini e 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) e 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) e adolescenti (da 12 a 17 anni) di peso inferiore ai 50 kg*

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

Per bambini di età uguale o superiore ai 6 anni, Keppra soluzione orale deve essere usata per dosi inferiori a 250 mg, per dosi che non sono multipli di 250 mg quando non è possibile somministrare la dose raccomandata prendendo più compresse e per pazienti incapaci di deglutire compresse.

Deve essere usata la dose efficace più bassa per tutte le indicazioni. La dose iniziale per i bambini e gli adolescenti di 25 kg deve essere 250 mg due volte al giorno fino ad una dose massima di 750 mg due volte al giorno. 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) e adolescenti (da 12 a 17 anni) del peso di 50* *kg o superiore* per tutte le indicazioni.

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

La soluzione orale è la formulazione da utilizzare negli infanti.

Modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film devono essere somministrate per via orale, deglutite con una sufficiente quantità di liquido e possono essere assunte con o senza cibo. Dopo la somministrazione orale si potrebbe percepire il sapore amaro di levetiracetam. 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**

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 metanalisi 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

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

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

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

**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 e 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.

Metotrexato

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

Gravidanza

Un ampio numero di dati post-marketing in donne in gravidanza esposte a levetiracetam in monoterapia (più di 1 800, in più di 1 500 delle quali l’esposizione si è verificata durante il 1° trimestre) non suggeriscono un aumento del rischio di malformazioni congenite maggiori. Sono disponibili solo limitate evidenze sullo sviluppo neurologico di bambini esposti a Keppra in monoterapia in utero. Tuttavia, studi epidemiologici recenti (su circa 100 bambini) non suggeriscono un aumento del rischio di disturbi o ritardi dello sviluppo neurologico.

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

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

Allattamento

Levetiracetam è escreto nel latte materno umano. Pertanto, l’allattamento con latte materno non è raccomandato. Tuttavia, se il trattamento con levetiracetam si rendesse necessario durante l’allattamento, il rapporto 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 finché non è accertato che la loro abilità ad eseguire queste attività non è influenzata.

**4.8 Effetti indesiderati**

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono state rinofaringite, sonnolenza, cefalea, stanchezza e capogiro. Il profilo delle reazioni avverse di seguito presentato si basa sull’analisi degli studi clinici controllati verso placebo aggregati, relativi a tutte le indicazioni studiate, per un totale di 3 416 pazienti trattati con levetiracetam. Questi dati sono integrati con l’uso di levetiracetam in corrispondenti studi di estensione in aperto, così come dall’esperienza post-marketing-Il profilo di sicurezza del levetiracetam è generalmente simile nell’ambito dei diversi gruppi di età (pazienti adulti e pediatrici) e delle indicazioni approvate nel trattamento dell’epilessia.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate nel corso di studi clinici (adulti, adolescenti, bambini ed 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 (≥1/1 000, <1/100); raro (≥1/10 000, <1/1 000) e molto raro (<1/10 000).

| Classificazione per sistemi ed organi (MedDRA) | Categoria di frequenza | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 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)(1),  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(2) |
| 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, alterazione dell’andatura, encefalopatia, aggravamento delle crisi convulsive, sindrome neurolettica maligna(3) |  |
| 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 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(3) |  |
| Patologie renali e urinarie |  |  |  | Lesione renale acuta |  |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione |  | Astenia/  stanchezza |  |  |  |
| Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura |  |  | Traumatismo |  |  |

(1) Vedere il paragrafo “Descrizione di reazioni avverse selezionate”.

(2) 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.

(3) La prevalenza è significativamente più elevata nei pazienti giapponesi rispetto ai pazienti non giapponesi.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

*Reazioni di ipersensibilità multiorgano*

Reazioni di ipersensibilità multiorgano (note anche come reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici [*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS*]) sono state segnalate raramente in pazienti trattati con levetiracetam. Le manifestazioni cliniche possono svilupparsi da 2 a 8 settimane dopo l’inizio del trattamento. Queste reazioni sono di espressione variabile, ma tipicamente si presentano con febbre, eruzione cutanea, edema facciale, linfoadenopatie, anomalie ematologiche e possono essere associate al coinvolgimento di diversi sistemi d’organo, soprattutto il fegato. Se si sospetta una reazione di ipersensibilità multiorgano, levetiracetam deve essere interrotto.

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. Keppra si è dimostrato non differente (non inferiore) rispetto al placebo per quanto riguarda la modifica rispetto al basale nel punteggio ottenuto ai subtest “Attenzione e Memoria” della scala di Leiter-R (*Memory Screen* *Composite score*) nella popolazione per-protocol. I risultati correlati alle funzioni comportamentali ed emozionali hanno indicato un peggioramento, nei pazienti trattati con levetiracetam, del comportamento aggressivo misurato in maniera standardizzata e sistematica, con l’utilizzo di uno strumento validato (*CBCL –* *Achenbach Child Behavior Checklist*). Tuttavia, i soggetti che hanno assunto levetiracetam nello studio in aperto di follow-up a lungo termine non hanno manifestato, mediamente, un peggioramento delle loro funzioni comportamentali ed emozionali; in particolare, le valutazioni dell’aggressività nei comportamenti non sono peggiorate rispetto al basale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l’autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’[Allegato V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Sovradosaggio**

Sintomi

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

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’-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 Ca2+ attraverso la parziale inibizione delle correnti di Ca2+ di tipo N e riducendo il rilascio di Ca2+ dai siti intraneuronali di deposito. In aggiunta inverte parzialmente la riduzione, indotta da zinco e -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 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 con dosi di 1 000 mg, 2 000 mg o 3 000 mg/die, suddivise in 2 somministrazioni, per una durata di trattamento fino a 18 settimane. In una analisi globale la percentuale di pazienti che ha ottenuto una riduzione della frequenza delle crisi ad esordio parziale per settimana, nel periodo di trattamento a dose stabile (12/14 settimane), uguale o superiore al 50% rispetto al basale, è stata di 27,7%, 31,6% e 41,3% dei pazienti trattati rispettivamente con 1 000, 2 000 o 3 000 mg di levetiracetam e di 12,6% per i pazienti trattati con placebo.

Popolazione pediatrica

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

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

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 400‑1 200 mg/die o levetiracetam 1 000‑3 000 mg/die e il trattamento ha avuto una durata fino a 121 settimane in base alla risposta.

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

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

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

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

In questo studio la dose di levetiracetam è stata di 3 000 mg/die, somministrata in due dosi separate.

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

*Terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi tonico-cloniche primarie generalizzate in adulti 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 questo studio la dose di levetiracetam è stata di 3 000 mg/die per adulti e adolescenti oppure di 60 mg/kg/die per i bambini, somministrata in due dosi separate.

Il 72,2% dei pazienti trattati con levetiracetam e il 45,2% dei pazienti trattati con placebo ha avuto una riduzione della frequenza delle crisi PGTC per settimana uguale o superiore al 50%. A seguito del trattamento continuato a lungo termine, il 47,4% dei pazienti è 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 interindividuale. Non c’è modificazione della clearance dopo somministrazioni ripetute. Non c’è evidenza di alcuna rilevante variabilità circadiana e per sesso e razza. Il profilo farmacocinetico è comparabile nei volontari sani e nei pazienti con epilessia.

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

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

Adulti e adolescenti

Assorbimento

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

Le concentrazioni al picco plasmatico (Cmax) 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 (Cmax) sono tipicamente di 31 e 43 g/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 va approssimativamente da 0,5 a 0,7 L/kg, ed è un valore prossimo al volume totale corporeo di acqua.

Biotrasformazione

Levetiracetam non è ampiamente metabolizzato nell’uomo. La principale via metabolica (24% della dose) è l’idrolisi enzimatica del gruppo acetamide. La produzione del metabolita primario, ucb L057 non è supportata dalle isoforme del citocromo P450 epatico. L’idrolisi del gruppo acetamide è stata misurabile in numerosi tessuti comprese le cellule ematiche. Il metabolita ucb L057 è farmacologicamente inattivo.

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

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

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

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

In colture di epatociti umani, levetiracetam ha avuto un effetto minimo o nullo su CYP1A2, SULT1E1 o UGT1A1. Levetiracetam ha causato una moderata induzione del CYP2B6 e del CYP3A4. I dati *in vitro* ed i dati *in vivo* relativi alla interazione con contraccettivi orali, digossina e warfarin, indicano che non è attesa alcuna significativa induzione enzimatica *in vivo*. Quindi, l’interazione di Keppra 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 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 Keppra, basandosi sulla clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.2).

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

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

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

*Bambini (dai 4 ai 12 anni)*

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 alla 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 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 1 800 mg/kg/die (6 volte la MRHD (*Maximum Recommended Human Daily Dose*) in base ai mg/m2 o in base all’esposizione), sia nella generazione parentale che nella generazione F1.

Due studi sullo sviluppo embrio-fetale (EFD: *Embryo‑Fetal Development*) sono stati condotti in ratti a 400, 1 200 e 3 600 mg/kg/die. A 3 600 mg/kg/die, in uno solo dei 2 studi EFD, si è registrato un lieve calo di peso fetale associato ad un aumento marginale delle alterazioni scheletriche/anomalie minori. Non si è verificato alcun effetto sulla mortalità embrionale né vi è stato un aumento dell’incidenza di malformazioni. Il NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) è stato di 3 600 mg/kg/die per ratti femmina gravide (12 volte la dose massima giornaliera raccomandata nell’uomo (MRHD) in base ai mg/m2) e 1 200 mg/kg/die per i feti.

Quattro studi sullo sviluppo embrio-fetale sono stati condotti sui conigli utilizzando dosi di 200, 600, 800, 1 200 e 1 800 mg/kg/die. La dose di 1 800 mg/kg/die ha indotto una marcata tossicità materna e una diminuzione del peso fetale in associazione con una maggiore incidenza di feti con anomalie cardiovascolari/scheletriche. Il NOAEL è stato < 200 mg/kg/die per le gravide e di 200 mg/kg/die per i feti (equivalente alla MRHD in base ai mg/m2).

Uno studio sullo sviluppo peri- e post-natale è stato condotto su ratti con dosi di levetiracetam di 70, 350, 1 800 mg/kg/die. Il NOAEL è stato ≥ 1 800 mg/kg/die per le femmine F0 e per la generazione F1 per quanto riguarda la sopravvivenza, la crescita e lo sviluppo fino allo svezzamento (6 volte la MRHD in base ai mg/m2).

Studi in ratti e cani, nell’animale neonato e giovane, hanno dimostrato che non si manifestano effetti avversi in alcuno degli end-point standard di sviluppo o di maturazione a dosi fino a 1 800 mg/kg/die (6‑17 volte la MRHD in base ai mg/m2).

**6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

**6.1 Elenco degli eccipienti**

Nucleo della compressa:

Croscarmellosa sodica

Macrogol 6000

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

Rivestimento:

Alcol polivinilico parzialmente idrolizzato

Titanio diossido (E171)

Macrogol 3350

Talco

Ossido di ferro 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**

Blister di alluminio/PVC inseriti in scatole di cartone contenenti 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 compresse rivestite con film e confezioni multiple contenenti 200 (2 confezioni da 100) compresse rivestite con film.

Blister di alluminio/PVC divisibile per dose unitaria inseriti in scatole di cartone contenenti 100 x 1 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

**7. TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

Belgio

**8. NUMERI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/00/146/006

EU/1/00/146/007

EU/1/00/146/008

EU/1/00/146/009

EU/1/00/146/010

EU/1/00/146/011

EU/1/00/146/012

EU/1/00/146/013

EU/1/00/146/035

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL’AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 29 settembre 2000

Data del rinnovo più recente: 20 agosto 2015

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali https://www.ema.europa.eu.

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Keppra 750 mg compresse rivestite con film

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene 750 mg di levetiracetam.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 0,19 mg di giallo tramonto FCF (E110).

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

**3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Arancione, di forma ovale di 18 mm, incisa e con la scritta “ucb” e “750” impressa su un lato.

La linea di frattura serve solo per facilitare la rottura e migliorare la deglutizione e non per dividere la compressa in dosi uguali.

**4. INFORMAZIONI CLINICHE**

**4.1 Indicazioni terapeutiche**

Keppra 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.

Keppra 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 e 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.
  1. **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 1 500 mg due volte al giorno. Gli aggiustamenti posologici possono essere fatti con aumenti o diminuzioni di 250 mg o 500 mg due volte al giorno ogni due fino a quattro settimane.

*Adolescenti (da 12 a 17 anni) di peso inferiore a 50* *kg e bambini da 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 (CLcr) in mL/min. La CLcr in mL/min può essere calcolata dalla determinazione della creatinina sierica (mg/dL) utilizzando, per adulti e adolescenti di peso superiore o uguale a 50 kg, la seguente formula:

[140-età (anni)] x peso (kg)

CLcr (mL/min) = ----------------------------------------- (x 0,85 nelle donne)

72 x creatinina sierica (mg/dL)

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

CLcr (mL/min)

CLcr (mL/min/1,73 m2) = ------------------------------------ x 1,73

BSA del soggetto (m2)

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Gruppo | Clearance della creatinina (mL/min/1,73 m2) | Dose e numero di somministrazioni |
| Normale  Lieve  Moderato  Grave  Pazienti con nefropatia allo stadio terminale (ESRD)  sottoposti a dialisi(1) | ≥ 80  50‑79  30‑49  < 30  - | da 500 a 1 500 mg due volte al dì  da 500 a 1 000 mg due volte al dì  da 250 a 750 mg due volte al dì  da 250 a 500 mg due volte al dì  da 500 a 1 000 mg una volta al dì(2) |

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

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

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

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

Altezza (cm) x ks

CLcr (mL/min/1,73 m2) = ---------------------------------

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 e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg con funzionalità renale alterata:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Gruppo | Clearance della creatinina (mL/min/1,73 m2) | 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 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) Keppra 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 m2 si raccomanda una riduzione del 50% della dose di mantenimento giornaliera.

Popolazione pediatrica

Il medico deve prescrivere la forma farmaceutica ed 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. Keppra soluzione orale è la formulazione preferibile per l’uso in questa popolazione. Inoltre, i dosaggi disponibili delle compresse non sono appropriati per il trattamento iniziale nei bambini di peso inferiore a 25 kg, per i pazienti incapaci di deglutire compresse o per la somministrazione di dosi al di sotto di 250 mg. In tutti i casi sopra citati deve essere usata Keppra soluzione orale.

*Monoterapia*

La sicurezza e l’efficacia di Keppra somministrato in monoterapia a bambini e 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) e 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) e adolescenti (da 12 a 17 anni) di peso inferiore ai 50 kg*

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

Per bambini di età uguale o superiore ai 6 anni, Keppra soluzione orale deve essere usata per dosi inferiori a 250 mg, per dosi che non sono multipli di 250 mg quando non è possibile somministrare la dose raccomandata prendendo più compresse e per pazienti incapaci di deglutire compresse.

Deve essere usata la dose efficace più bassa per tutte le indicazioni. La dose iniziale per i bambini e gli adolescenti di 25 kg deve essere 250 mg due volte al giorno fino ad una dose massima di 750 mg due volte al giorno.

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) e adolescenti (da 12 a 17 anni) del peso di 50* *kg o superiore* per tutte le indicazioni.

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

La soluzione orale è la formulazione da utilizzare negli infanti.

Modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film devono essere somministrate per via orale, deglutite con una sufficiente quantità di liquido e possono essere assunte con o senza cibo. Dopo la somministrazione orale si potrebbe percepire il sapore amaro di levetiracetam. 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**

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 metanalisi 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

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

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

Eccipienti

Le compresse rivestite con film di Keppra 750 mg contengono il colorante E110 che può causare reazioni allergiche.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

**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 e 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.

Metotrexato

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

Gravidanza

Un ampio numero di dati post-marketing in donne in gravidanza esposte a levetiracetam in monoterapia (più di 1 800, in più di 1 500 delle quali l’esposizione si è verificata durante il 1° trimestre) non suggeriscono un aumento del rischio di malformazioni congenite maggiori. Sono disponibili solo limitate evidenze sullo sviluppo neurologico di bambini esposti a Keppra in monoterapia in utero. Tuttavia, studi epidemiologici recenti (su circa 100 bambini) non suggeriscono un aumento del rischio di disturbi o ritardi dello sviluppo neurologico.

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

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

Allattamento

Levetiracetam è escreto nel latte materno umano. Pertanto, l’allattamento con latte materno non è raccomandato. Tuttavia, se il trattamento con levetiracetam si rendesse necessario durante l’allattamento, il rapporto 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 finché non è accertato che la loro abilità ad eseguire queste attività non è influenzata.

**4.8 Effetti indesiderati**

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono state rinofaringite, sonnolenza, cefalea, stanchezza e capogiro. Il profilo delle reazioni avverse di seguito presentato si basa sull’analisi degli studi clinici controllati verso placebo aggregati, relativi a tutte le indicazioni studiate, per un totale di 3 416 pazienti trattati con levetiracetam. Questi dati sono integrati con l’uso di levetiracetam in corrispondenti studi di estensione in aperto, così come dall’esperienza post-marketing. Il profilo di sicurezza del levetiracetam è generalmente simile nell’ambito dei diversi gruppi di età (pazienti adulti e pediatrici) e delle indicazioni approvate nel trattamento dell’epilessia.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate nel corso di studi clinici (adulti, adolescenti, bambini ed 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 (≥1/1 000, <1/100); raro (≥1/10 000, <1/1 000) e molto raro (<1/10 000).

| Classificazione per sistemi ed organi (MedDRA) | Categoria di frequenza | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 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)(1),  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(2) |
| 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, alterazione dell’andatura, encefalopatia, aggravamento delle crisi convulsive, sindrome neurolettica maligna(3) |  |
| 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 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(3) |  |
| Patologie renali e urinarie |  |  |  | Lesione renale acuta |  |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione |  | Astenia/  stanchezza |  |  |  |
| Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura |  |  | Traumatismo |  |  |

(1) Vedere il paragrafo “Descrizione di reazioni avverse selezionate”.

(2) 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.

(3) La prevalenza è significativamente più elevata nei pazienti giapponesi rispetto ai pazienti non giapponesi.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

*Reazioni di ipersensibilità multiorgano*

Reazioni di ipersensibilità multiorgano (note anche come reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici [*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS]) sono state segnalate raramente in pazienti trattati con levetiracetam. Le manifestazioni cliniche possono svilupparsi da 2 a 8 settimane dopo l’inizio del trattamento. Queste reazioni sono di espressione variabile, ma tipicamente si presentano con febbre, eruzione cutanea, edema facciale, linfoadenopatie, anomalie ematologiche e possono essere associate al coinvolgimento di diversi sistemi d’organo, soprattutto il fegato. Se si sospetta una reazione di ipersensibilità multiorgano, levetiracetam deve essere interrotto.

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 di 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. Keppra 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 il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’[Allegato V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Sovradosaggio**

Sintomi

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

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’-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 Ca2+ attraverso la parziale inibizione delle correnti di Ca2+ di tipo N e riducendo il rilascio di Ca2+ dai siti intraneuronali di deposito. In aggiunta inverte parzialmente la riduzione, indotta da zinco e -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 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 con dosi di 1 000 mg, 2 000 mg o 3 000 mg/die, suddivise in 2 somministrazioni, per una durata di trattamento fino a 18 settimane. In una analisi globale, la percentuale di pazienti che ha ottenuto una riduzione della frequenza delle crisi ad esordio parziale per settimana, nel periodo di trattamento a dose stabile (12/14 settimane), uguale o superiore al 50% rispetto al basale, è stata di 27,7%, 31,6% e 41,3% dei pazienti trattati rispettivamente con 1 000, 2 000 o 3 000 mg di levetiracetam e di 12,6% per i pazienti trattati con placebo.

Popolazione pediatrica

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

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

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 400‑1 200 mg/die o levetiracetam 1 000‑3 000 mg/die e il trattamento ha avuto una durata fino a 121 settimane in base alla risposta.

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

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

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

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

In questo studio la dose di levetiracetam è stata di 3 000 mg/die, somministrata in due dosi separate.

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

*Terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi tonico-cloniche primarie generalizzate in adulti 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 questo studio la dose di levetiracetam è stata di 3 000 mg/die per adulti e adolescenti oppure di 60 mg/kg/die per i bambini, somministrata in due dosi separate.

Il 72,2% dei pazienti trattati con levetiracetam e il 45,2% dei pazienti trattati con placebo ha avuto una riduzione della frequenza delle crisi PGTC per settimana uguale o superiore al 50%. A seguito del trattamento continuato a lungo termine, il 47,4% dei pazienti è 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 interindividuale. Non c’è modificazione della clearance dopo somministrazioni ripetute. Non c’è evidenza di alcuna rilevante variabilità circadiana e per sesso e razza. Il profilo farmacocinetico è comparabile nei volontari sani e nei pazienti con epilessia.

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

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

Adulti e adolescenti

Assorbimento

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

Le concentrazioni al picco plasmatico (Cmax) 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 (Cmax) sono tipicamente di 31 e 43 g/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 va approssimativamente da 0,5 a 0,7 L/kg, ed è un valore prossimo al volume totale corporeo di acqua.

Biotrasformazione

Levetiracetam non è ampiamente metabolizzato nell’uomo. La principale via metabolica (24% della dose) è l’idrolisi enzimatica del gruppo acetamide. La produzione del metabolita primario, ucb L057 non è supportata dalle isoforme del citocromo P450 epatico.

L’idrolisi del gruppo acetamide è stata misurabile in numerosi tessuti comprese le cellule ematiche. Il metabolita ucb L057 è farmacologicamente inattivo.

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

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

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

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

In colture di epatociti umani, levetiracetam ha avuto un effetto minimo o nullo su CYP1A2, SULT1E1 o UGT1A1. Levetiracetam ha causato una moderata induzione del CYP2B6 e del CYP3A4. I dati *in vitro* ed i dati *in vivo* relativi alla interazione con contraccettivi orali, digossina e warfarin, indicano che non è attesa alcuna significativa induzione enzimatica *in vivo*. Quindi, l’interazione di Keppra 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 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 Keppra, basandosi sulla clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.2).

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

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

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

*Bambini (dai 4 ai 12 anni)*

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 alla 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 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 1 800 mg/kg/die (6 volte la MRHD (*Maximum Recommended Human Daily Dose*) in base ai mg/m2 o in base all’esposizione), sia nella generazione parentale che nella generazione F1.

Due studi sullo sviluppo embrio-fetale (EFD: *Embryo‑Fetal Development*) sono stati condotti in ratti a 400, 1 200 e 3 600 mg/kg/die. A 3 600 mg/kg/die, in uno solo dei 2 studi EFD, si è registrato un lieve calo di peso fetale associato ad un aumento marginale delle alterazioni scheletriche/anomalie minori. Non si è verificato alcun effetto sulla mortalità embrionale né vi è stato un aumento dell’incidenza di malformazioni. Il NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) è stato di 3 600 mg/kg/die per ratti femmina gravide (12 volte la dose massima giornaliera raccomandata nell’uomo (MRHD) in base ai mg/m2) e 1 200 mg/kg/die per i feti.

Quattro studi sullo sviluppo embrio-fetale sono stati condotti sui conigli utilizzando dosi di 200, 600, 800, 1 200 e 1 800 mg/kg/die. La dose di 1 800 mg/kg/die ha indotto una marcata tossicità materna e una diminuzione del peso fetale in associazione con una maggiore incidenza di feti con anomalie cardiovascolari /scheletriche. Il NOAEL è stato < 200 mg/kg/die per le gravide e di 200 mg/kg/die per i feti (equivalente alla MRHD in base ai mg/m2).

Uno studio sullo sviluppo peri- e post-natale è stato condotto su ratti con dosi di levetiracetam di 70, 350, 1 800 mg/kg/die. Il NOAEL è stato ≥ 1 800 mg/kg/die per le femmine F0 e per la generazione F1 per quanto riguarda la sopravvivenza, la crescita e lo sviluppo fino allo svezzamento (6 volte la MRHD in base ai mg/m2).

Studi in ratti e cani, nell’animale neonato e giovane, hanno dimostrato che non si manifestano effetti avversi in alcuno degli end-point standard di sviluppo o di maturazione a dosi fino a 1 800 mg/kg/die (6‑17 volte la MRHD in base ai mg/m2).

**6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

**6.1 Elenco degli eccipienti**

Nucleo della compressa:

Croscarmellosa sodica

Macrogol 6000

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

Rivestimento:

Alcol polivinilico parzialmente idrolizzato

Titanio diossido (E171)

Macrogol 3350

Talco

Giallo tramonto FCF lacca di alluminio (E110)

Ossido di ferro rosso (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**

Blister di alluminio/PVC inseriti in scatole di cartone contenenti 20, 30, 50, 60, 80, 100 compresse rivestite con film e confezioni multiple contenenti 200 (2 confezioni da 100) compresse rivestite con film.

Blister di alluminio/PVC divisibile per dose unitaria inseriti in scatole di cartone contenenti 100 x 1 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

**7. TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

Belgio

**8. NUMERI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/00/146/014

EU/1/00/146/015

EU/1/00/146/016

EU/1/00/146/017

EU/1/00/146/018

EU/1/00/146/019

EU/1/00/146/028

EU/1/00/146/036

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL’AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 29 settembre 2000

Data del rinnovo più recente: 20 agosto 2015

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali https://www.ema.europa.eu.

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Keppra 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.

Bianca, di forma ovale di 19 mm, incisa e con la scritta “ucb” e “1000” impressa su un lato.

La linea di frattura serve solo per facilitare la rottura e migliorare la deglutizione e non per dividere la compressa in dosi uguali.

**4. INFORMAZIONI CLINICHE**

**4.1 Indicazioni terapeutiche**

Keppra 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.

Keppra 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 e 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

*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 (CLcr) in mL/min. La CLcr in mL/min può essere calcolata dalla determinazione della creatinina sierica (mg/dL) utilizzando per adulti e adolescenti di peso superiore o uguale a 50 kg la seguente formula:

[140-età (anni)] x peso (kg)

CLcr (mL/min) = ----------------------------------------- (x 0,85 nelle donne)

72 x creatinina sierica (mg/dL)

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

CLcr (mL/min)

CLcr (mL/min/1,73 m2) = -------------------------------- x 1,73

BSA del soggetto (m2)

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Gruppo | Clearance della creatinina (mL/min/1,73 m2) | Dose e numero di somministrazioni |
| Normale  Lieve  Moderato  Grave  Pazienti con nefropatia allo stadio terminale (ESRD)  sottoposti a dialisi(1) | ≥ 80  50‑79  30‑49  < 30  - | da 500 a 1 500 mg due volte al dì  da 500 a 1 000 mg due volte al dì  da 250 a 750 mg due volte al dì  da 250 a 500 mg due volte al dì  da 500 a 1 000 mg una volta al dì(2) |

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

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

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

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

Altezza (cm) x ks

CLcr (mL/min/1,73 m2) = ---------------------------------

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 e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg con funzionalità renale alterata:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Gruppo | Clearance della creatinina (mL/min/1,73 m2) | 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 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) Keppra 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 m2 si raccomanda una riduzione del 50% della dose di mantenimento giornaliera.

Popolazione pediatrica

Il medico deve prescrivere la forma farmaceutica ed 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. Keppra soluzione orale è la formulazione preferibile per l’uso in questa popolazione. Inoltre, i dosaggi disponibili delle compresse non sono appropriati per il trattamento iniziale nei bambini di peso inferiore a 25 kg, per i pazienti incapaci di deglutire compresse o per la somministrazione di dosi al di sotto di 250 mg. In tutti i casi sopra citati deve essere usata Keppra soluzione orale.

*Monoterapia*

La sicurezza e l’efficacia di Keppra somministrato in monoterapia a bambini e 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) e 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) e adolescenti (da 12 a 17 anni) di peso inferiore ai 50* *kg*

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

Per bambini di età uguale o superiore ai 6 anni, Keppra soluzione orale deve essere usata per dosi inferiori a 250 mg, per dosi che non sono multipli di 250 mg quando non è possibile somministrare la dose raccomandata prendendo più compresse e per pazienti incapaci di deglutire compresse.

Deve essere usata la dose efficace più bassa per tutte le indicazioni. La dose iniziale per i bambini e gli adolescenti di 25 kg deve essere 250 mg due volte al giorno fino ad una dose massima di 750 mg due volte al giorno.

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) e adolescenti (da 12 a 17 anni) del peso di 50* *kg o superiore* per tutte le indicazioni.

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

La soluzione orale è la formulazione da utilizzare negli infanti.

Modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film devono essere somministrate per via orale, deglutite con una sufficiente quantità di liquido e possono essere assunte con o senza cibo. Dopo la somministrazione orale si potrebbe percepire il sapore amaro di levetiracetam. 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**

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 metanalisi 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

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

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

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

**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 e 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.

Metotrexato

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

Gravidanza

Un ampio numero di dati post-marketing in donne in gravidanza esposte a levetiracetam in monoterapia (più di 1 800, in più di 1 500 delle quali l’esposizione si è verificata durante il 1° trimestre) non suggeriscono un aumento del rischio di malformazioni congenite maggiori. Sono disponibili solo limitate evidenze sullo sviluppo neurologico di bambini esposti a Keppra in monoterapia in utero. Tuttavia, studi epidemiologici recenti (su circa 100 bambini) non suggeriscono un aumento del rischio di disturbi o ritardi dello sviluppo neurologico.

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

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

Allattamento

Levetiracetam è escreto nel latte materno umano. Pertanto, l’allattamento con latte materno non è raccomandato.

Tuttavia, se il trattamento con levetiracetam si rendesse necessario durante l’allattamento, il rapporto 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 finché non è accertato che la loro abilità ad eseguire queste attività non è influenzata.

**4.8 Effetti indesiderati**

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono state rinofaringite, sonnolenza, cefalea, stanchezza e capogiro. Il profilo delle reazioni avverse di seguito presentato si basa sull’analisi degli studi clinici controllati verso placebo aggregati, relativi a tutte le indicazioni studiate, per un totale di 3 416 pazienti trattati con levetiracetam. Questi dati sono integrati con l’uso di levetiracetam in corrispondenti studi di estensione in aperto, così come dall’esperienza post-marketing. Il profilo di sicurezza del levetiracetam è generalmente simile nell’ambito dei diversi gruppi di età (pazienti adulti e pediatrici) e delle indicazioni approvate nel trattamento dell’epilessia.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate nel corso di studi clinici (adulti, adolescenti, bambini ed 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 (≥1/1 000, <1/100); raro (≥1/10 000, <1/1 000) e molto raro (<1/10 000).

| Classificazione per sistemi ed organi (MedDRA) | Categoria di frequenza | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 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)(1),  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(2) |
| 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, alterazione dell’andatura, encefalopatia, aggravamento delle crisi convulsive, sindrome neurolettica maligna(3) |  |
| 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 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(3) |  |
| Patologie renali e urinarie |  |  |  | Lesione renale acuta |  |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione |  | Astenia/  stanchezza |  |  |  |
| Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura |  |  | Traumatismo |  |  |

(1) Vedere il paragrafo “Descrizione di reazioni avverse selezionate”.

(2) 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.

(3) La prevalenza è significativamente più elevata nei pazienti giapponesi rispetto ai pazienti non giapponesi.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

*Reazioni di ipersensibilità multiorgano*

Reazioni di ipersensibilità multiorgano (note anche come reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici [*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS]) sono state segnalate raramente in pazienti trattati con levetiracetam. Le manifestazioni cliniche possono svilupparsi da 2 a 8 settimane dopo l’inizio del trattamento. Queste reazioni sono di espressione variabile, ma tipicamente si presentano con febbre, eruzione cutanea, edema facciale, linfoadenopatie, anomalie ematologiche e possono essere associate al coinvolgimento di diversi sistemi d’organo, soprattutto il fegato. Se si sospetta una reazione di ipersensibilità multiorgano, levetiracetam deve essere interrotto.

Il rischio di anoressia è più elevato quando il levetiracetam è co-somministrato contopiramato.

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. Keppra si è dimostrato non differente (non inferiore) rispetto al placebo per quanto riguarda la modifica rispetto al basale nel punteggio ottenuto ai subtest “Attenzione e Memoria” della scala di Leiter-R (*Memory Screen* *Composite score*) nella popolazione per-protocol. I risultati correlati alle funzioni comportamentali ed emozionali hanno indicato un peggioramento, nei pazienti trattati con levetiracetam, del comportamento aggressivo misurato in maniera standardizzata e sistematica, con l’utilizzo di uno strumento validato (*CBCL –* *Achenbach Child Behavior Checklist*). Tuttavia, i soggetti che hanno assunto levetiracetam nello studio in aperto di follow-up a lungo termine non hanno manifestato, mediamente, un peggioramento delle loro funzioni comportamentali ed emozionali; in particolare, le valutazioni dell’aggressività nei comportamenti non sono peggiorate rispetto al basale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l’autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’[Allegato V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Sovradosaggio**

Sintomi

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

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’-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 Ca2+ attraverso la parziale inibizione delle correnti di Ca2+ di tipo N e riducendo il rilascio di Ca2+ dai siti intraneuronali di deposito. In aggiunta inverte parzialmente la riduzione, indotta da zinco e -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 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 con dosi di 1 000 mg, 2 000 mg o 3 000 mg/die, suddivise in 2 somministrazioni, per una durata di trattamento fino a 18 settimane. In una analisi globale, la percentuale di pazienti che ha ottenuto una riduzione della frequenza delle crisi ad esordio parziale per settimana, nel periodo di trattamento a dose stabile (12/14 settimane), uguale o superiore al 50% rispetto al basale, è stata di 27,7%, 31,6% e 41,3% dei pazienti trattati rispettivamente con 1 000, 2 000 o 3 000 mg di levetiracetam e di 12,6% per i pazienti trattati con placebo.

Popolazione pediatrica

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

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

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 400‑1 200 mg/die o levetiracetam 1 000‑3 000 mg/die e il trattamento ha avuto una durata fino a 121 settimane in base alla risposta.

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

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

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

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

In questo studio la dose di levetiracetam è stata di 3 000 mg/die, somministrata in due dosi separate.

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

*Terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi tonico-cloniche primarie generalizzate in adulti 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 questo studio la dose di levetiracetam è stata di 3 000 mg/die per adulti e adolescenti oppure di 60 mg/kg/die per i bambini, somministrata in due dosi separate.

Il 72,2% dei pazienti trattati con levetiracetam e il 45,2% dei pazienti trattati con placebo ha avuto una riduzione della frequenza delle crisi PGTC per settimana uguale o superiore al 50%. A seguito del trattamento continuato a lungo termine, il 47,4% dei pazienti è 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 interindividuale. Non c’è modificazione della clearance dopo somministrazioni ripetute. Non c’è evidenza di alcuna rilevante variabilità circadiana e per sesso e razza. Il profilo farmacocinetico è comparabile nei volontari sani e nei pazienti con epilessia.

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

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

Adulti e adolescenti

Assorbimento

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

Le concentrazioni al picco plasmatico (Cmax) 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 (Cmax) sono tipicamente di 31 e 43 g/mL in seguito rispettivamente ad una singola dose di 1 000 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 P450 epatico. L’idrolisi del gruppo acetamide è stata misurabile in numerosi tessuti comprese le cellule ematiche. Il metabolita ucb L057 è farmacologicamente inattivo.

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

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

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

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

In colture di epatociti umani, levetiracetam ha avuto un effetto minimo o nullo su CYP1A2, SULT1E1 o UGT1A1. Levetiracetam ha causato una moderata induzione del CYP2B6 e del CYP3A4. I dati *in vitro* ed i dati *in vivo* relativi alla interazione con contraccettivi orali, digossina e warfarin, indicano che non è attesa alcuna significativa induzione enzimatica *in vivo*. Quindi, l’interazione di Keppra 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 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 Keppra, basandosi sulla clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.2).

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

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

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

*Bambini (dai 4 ai 12 anni)*

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 alla 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 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 1 800 mg/kg/die (6 volte la MRHD (*Maximum Recommended Human Daily Dose)* in base ai mg/m2 o in base all’esposizione), sia nella generazione parentale che nella generazione F1.

Due studi sullo sviluppo embrio-fetale (EFD: *Embryo‑Fetal Development*) sono stati condotti in ratti a 400, 1 200 e 3 600 mg/kg/die. A 3 600 mg/kg/die, in uno solo dei 2 studi EFD, si è registrato un lieve calo di peso fetale associato ad un aumento marginale delle alterazioni scheletriche/anomalie minori. Non si è verificato alcun effetto sulla mortalità embrionale né vi è stato un aumento dell’incidenza di malformazioni. Il NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) è stato di 3 600 mg/kg/die per ratti femmina gravide (12 volte la dose massima giornaliera raccomandata nell’uomo (MRHD) in base ai mg/m2) e 1 200 mg/kg/die per i feti.

Quattro studi sullo sviluppo embrio-fetale sono stati condotti sui conigli utilizzando dosi di 200, 600, 800, 1 200 e 1 800 mg/kg/die. La dose di 1 800 mg/kg/die ha indotto una marcata tossicità materna e una diminuzione del peso fetale in associazione con una maggiore incidenza di feti con anomalie cardiovascolari/scheletriche. Il NOAEL è stato < 200 mg/kg/die per le gravide e di 200 mg/kg/die per i feti (equivalente alla MRHD in base ai mg/m2).

Uno studio sullo sviluppo peri- e post-natale è stato condotto su ratti con dosi di levetiracetam di 70, 350, 1 800 mg/kg/die. Il NOAEL è stato ≥ 1 800 mg/kg/die per le femmine F0 e per la generazione F1 per quanto riguarda la sopravvivenza, la crescita e lo sviluppo fino allo svezzamento (6 volte la MRHD in base ai mg/m2).

Studi in ratti e cani, nell’animale neonato e giovane, hanno dimostrato che non si manifestano effetti avversi in alcuno degli end-point standard di sviluppo o di maturazione a dosi fino a 1 800 mg/kg/die (6‑17 volte la MRHD in base ai mg/m2).

**6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

**6.1 Elenco degli eccipienti**

Nucleo della compressa:

Croscarmellosa sodica

Macrogol 6000

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

Rivestimento:

Alcol polivinilico parzialmente idrolizzato

Titanio diossido (E171)

Macrogol 3350

Talco

**6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

**6.3 Periodo di validità**

3 anni.

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister di alluminio/PVC inseriti in scatole di cartone contenenti 10, 20, 30, 50, 60, 100 compresse rivestite con film e confezioni multiple contenenti 200 (2 confezioni da 100) compresse rivestite con film.

Blister di alluminio/PVC divisibile per dose unitaria inseriti in scatole di cartone contenenti 100 x 1 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

**7. TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

Belgio

**8. NUMERI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/00/146/020

EU/1/00/146/021

EU/1/00/146/022

EU/1/00/146/023

EU/1/00/146/024

EU/1/00/146/025

EU/1/00/146/026

EU/1/00/146/037

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL’AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 29 settembre 2000

Data del rinnovo più recente: 20 agosto 2015

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali https://www.ema.europa.eu.

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Keppra 100 mg/mL soluzione orale

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni mL contiene 100 mg di levetiracetam.

Eccipienti con effetti noti:

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

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

**3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione orale.

Liquido limpido.

**4. INFORMAZIONI CLINICHE**

**4.1 Indicazioni terapeutiche**

Keppra 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.

Keppra 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 e 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

*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 1 500 mg due volte al giorno. Gli aggiustamenti posologici possono essere fatti con aumenti o diminuzioni di 250 mg o 500 mg due volte al giorno ogni due fino a quattro settimane.

*Adolescenti (da 12 a 17 anni) di peso inferiore a 50* *kg e bambini da 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 (CLcr) in mL/min. La CLcr in mL/min può essere calcolata dalla determinazione della creatinina sierica (mg/dL) utilizzando, per adulti e adolescenti di peso superiore o uguale a 50 kg, la seguente formula:

[140-età (anni)] x peso (kg)

CLcr (mL/min) = ----------------------------------------- (x 0,85 nelle donne)

72 x creatinina sierica (mg/dL)

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

CLcr (mL/min)

CLcr (mL/min/1,73 m2) = ------------------------------------ x 1,73

BSA del soggetto (m2)

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Gruppo | Clearance della creatinina (mL/min/1,73 m2) | Dose e numero di somministrazioni |
| Normale  Lieve  Moderato  Grave  Pazienti con nefropatia allo stadio terminale (ESRD)  sottoposti a dialisi(1) | ≥ 80  50‑79  30‑49  < 30  - | da 500 a 1 500 mg due volte al dì  da 500 a 1 000 mg due volte al dì  da 250 a 750 mg due volte al dì  da 250 a 500 mg due volte al dì  da 500 a 1 000 mg una volta al dì(2) |

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

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

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

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

Altezza (cm) x ks

CLcr (mL/min/1,73 m2) = ----------------------------------------

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 e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg con funzionalità renale alterata:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Gruppo | Clearance della creatinina (mL/min/1,73 m2) | 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 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) Keppra 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 m2 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.

Keppra 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 Keppra soluzione orale.

*Monoterapia*

La sicurezza e l’efficacia di Keppra somministrato in monoterapia a bambini e 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) e 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) e 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) e 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 e adolescenti:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Peso | Dose iniziale:  10 mg/kg due volte al giorno | Dose massima:  30 mg/kg due volte al giorno |
| 6 kg(1) | 60 mg (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 Keppra 100 mg/mL soluzione orale.

(2) La dose in bambini e 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 Keppra 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 |

Sono disponibili tre presentazioni:

* Un flacone da 300 mL con una siringa per la somministrazione orale da 10 mL (per somministrare fino a 1 000 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 la somministrazione orale da 5 mL (per somministrare fino a 500 mg di levetiracetam), graduata ogni 0,1 mL (corrispondenti a 10 mg) da 0,3 mL a 5 mL e ogni 0,25 mL (corrispondenti a 25 mg) da 0,25 mL a 5 mL.

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 la somministrazione 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

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 metanalisi 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

Keppra 100 mg/mL soluzione orale contiene metile paraidrossibenzoato (E218) e propile paraidrossibenzoato (E216) che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Contiene inoltre maltitolo liquido; i pazienti che presentano rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per mL, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

**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 e 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.

Metotrexato

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

Gravidanza

Un ampio numero di dati post-marketing in donne in gravidanza esposte a levetiracetam in monoterapia (più di 1 800, in più di 1 500 delle quali l’esposizione si è verificata durante il 1° trimestre) non suggeriscono un aumento del rischio di malformazioni congenite maggiori. Sono disponibili solo limitate evidenze sullo sviluppo neurologico di bambini esposti a Keppra in monoterapia in utero. Tuttavia, studi epidemiologici recenti (su circa 100 bambini) non suggeriscono un aumento del rischio di disturbi o ritardi dello sviluppo neurologico.

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

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

Allattamento

Levetiracetam è escreto nel latte materno umano. Pertanto, l’allattamento con latte materno non è raccomandato. Tuttavia, se il trattamento con levetiracetam si rendesse necessario durante l’allattamento, il rapporto 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 finché non è accertato che la loro abilità ad eseguire queste attività non è influenzata.

**4.8 Effetti indesiderati**

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono state rinofaringite, sonnolenza, cefalea, stanchezza e capogiro. Il profilo delle reazioni avverse di seguito presentato si basa sull’analisi degli studi clinici controllati verso placebo aggregati, relativi a tutte le indicazioni studiate, per un totale di 3 416 pazienti trattati con levetiracetam. Questi dati sono integrati con l’uso di levetiracetam in corrispondenti studi di estensione in aperto, così come dall’esperienza post-marketing. Il profilo di sicurezza del levetiracetam è generalmente simile nell’ambito dei diversi gruppi di età (pazienti adulti e pediatrici) e delle indicazioni approvate nel trattamento dell’epilessia.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate nel corso di studi clinici (adulti, adolescenti, bambini ed 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 (≥1/1 000, <1/100); raro (≥1/10 000, <1/1 000) e molto raro (<1/10 000).

| Classificazione per sistemi ed organi (MedDRA) | Categoria di frequenza | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 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)(1),  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(2) |
| 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, alterazione dell’andatura, encefalopatia, aggravamento delle crisi convulsive, sindrome neurolettica maligna(3) |  |
| 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 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(3) |  |
| Patologie renali e urinarie |  |  |  | Lesione renale acuta |  |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione |  | Astenia/  stanchezza |  |  |  |
| Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura |  |  | Traumatismo |  |  |

(1) Vedere il paragrafo “Descrizione di reazioni avverse selezionate”.

(2) 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.

(3) La prevalenza è significativamente più elevata nei pazienti giapponesi rispetto ai pazienti non giapponesi.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

*Reazioni di ipersensibilità multiorgano*

Reazioni di ipersensibilità multiorgano (note anche come reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici [*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS]) sono state segnalate raramente in pazienti trattati con levetiracetam. Le manifestazioni cliniche possono svilupparsi da 2 a 8 settimane dopo l’inizio del trattamento. Queste reazioni sono di espressione variabile, ma tipicamente si presentano con febbre, eruzione cutanea, edema facciale, linfoadenopatie, anomalie ematologiche e possono essere associate al coinvolgimento di diversi sistemi d’organo, soprattutto il fegato. Se si sospetta una reazione di ipersensibilità multiorgano, levetiracetam deve essere interrotto.

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. Keppra si è dimostrato non differente (non inferiore) rispetto al placebo per quanto riguarda la modifica rispetto al basale nel punteggio ottenuto ai subtest “Attenzione e Memoria” della scala di Leiter-R (*Memory Screen* *Composite score*) nella popolazione per-protocol. I risultati correlati alle funzioni comportamentali ed emozionali hanno indicato un peggioramento, nei pazienti trattati con levetiracetam, del comportamento aggressivo misurato in maniera standardizzata e sistematica, con l’utilizzo di uno strumento validato (*CBCL –* *Achenbach Child Behavior Checklist*). Tuttavia, i soggetti che hanno assunto levetiracetam nello studio in aperto di follow-up a lungo termine non hanno manifestato, mediamente, un peggioramento delle loro funzioni comportamentali ed emozionali; in particolare, le valutazioni dell’aggressività nei comportamenti non sono peggiorate rispetto al basale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l’autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’[Allegato V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Sovradosaggio**

Sintomi

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

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’-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 Ca2+ attraverso la parziale inibizione delle correnti di Ca2+ di tipo N e riducendo il rilascio di Ca2+ dai siti intraneuronali di deposito. In aggiunta inverte parzialmente la riduzione, indotta da zinco e -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 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 con dosi di 1 000 mg, 2 000 mg o 3 000 mg/die, suddivise in 2 somministrazioni, per una durata di trattamento fino a 18 settimane. In una analisi globale, la percentuale di pazienti che ha ottenuto una riduzione della frequenza delle crisi ad esordio parziale per settimana, nel periodo di trattamento a dose stabile (12/14 settimane), uguale o superiore al 50% rispetto al basale, è stata di 27,7%, 31,6% e 41,3% dei pazienti trattati rispettivamente con 1 000, 2 000 o 3 000 mg di levetiracetam e di 12,6% per i pazienti trattati con placebo.

Popolazione pediatrica

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

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

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 400‑1 200 mg/die o levetiracetam 1 000‑3 000 mg/die e il trattamento ha avuto una durata fino a 121 settimane in base alla risposta.

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

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

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

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

In questo studio la dose di levetiracetam è stata di 3 000 mg/die, somministrata in due dosi separate.

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

*Terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi tonico-cloniche primarie generalizzate in adulti 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 questo studio la dose di levetiracetam è stata di 3 000 mg/die per adulti e adolescenti oppure di 60 mg/kg/die per i bambini, somministrata in due dosi separate.

Il 72,2% dei pazienti trattati con levetiracetam e il 45,2% dei pazienti trattati con placebo ha avuto una riduzione della frequenza delle crisi PGTC per settimana uguale o superiore al 50%. A seguito del trattamento continuato a lungo termine, il 47,4% dei pazienti è 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 interindividuale. Non c’è modificazione della clearance dopo somministrazioni ripetute. Non c’è evidenza di alcuna rilevante variabilità circadiana e per sesso e razza. Il profilo farmacocinetico è comparabile nei volontari sani e nei pazienti con epilessia.

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

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

Adulti e adolescenti

Assorbimento

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

Le concentrazioni al picco plasmatico (Cmax) 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 (Cmax) sono tipicamente di 31 e 43 g/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 va approssimativamente da 0,5 a 0,7 L/kg, ed è un valore prossimo al volume totale corporeo di acqua.

Biotrasformazione

Levetiracetam non è ampiamente metabolizzato nell’uomo. La principale via metabolica (24% della dose) è l’idrolisi enzimatica del gruppo acetamide. La produzione del metabolita primario, ucb L057 non è supportata dalle isoforme del citocromo P450 epatico. L’idrolisi del gruppo acetamide è stata misurabile in numerosi tessuti comprese le cellule ematiche. Il metabolita ucb L057 è farmacologicamente inattivo.

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

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

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

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

In colture di epatociti umani, levetiracetam ha avuto un effetto minimo o nullo su CYP1A2, SULT1E1 o UGT1A1. Levetiracetam ha causato una moderata induzione del CYP2B6 e del CYP3A4. I dati *in vitro* ed i dati *in vivo* relativi alla interazione con contraccettivi orali, digossina e warfarin, indicano che non è attesa alcuna significativa induzione enzimatica *in vivo*. Quindi, l’interazione di Keppra 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 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 Keppra, basandosi sulla clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.2).

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

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

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

*Bambini (dai 4 ai 12 anni)*

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 alla 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 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 1 800 mg/kg/die (6 volte la MRHD (*Maximum Recommended Human Daily Dose*) in base ai mg/m2 o in base all’esposizione), sia nella generazione parentale che nella generazione F1.

Due studi sullo sviluppo embrio-fetale (EFD: *Embryo‑Fetal Development*) sono stati condotti in ratti a 400, 1 200 e 3 600 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 3 600 mg/kg/die per ratti femmina gravide (12 volte la dose massima giornaliera raccomandata nell’uomo (MRHD) in base ai mg/m2) e 1 200 mg/kg/die per i feti.

Quattro studi sullo sviluppo embrio-fetale sono stati condotti sui conigli utilizzando dosi di 200, 600, 800, 1 200 e 1 800 mg/kg/die. La dose di 1 800 mg/kg/die ha indotto una marcata tossicità materna e una diminuzione del peso fetale in associazione con una maggiore incidenza di feti con anomalie cardiovascolari /scheletriche. Il NOAEL è stato < 200 mg/kg/die per le gravide e di 200 mg/kg/die per i feti (equivalente alla MRHD in base ai mg/m2).

Uno studio sullo sviluppo peri- e post-natale è stato condotto su ratti con dosi di levetiracetam di 70, 350, 1 800 mg/kg/die. Il NOAEL è stato ≥ 1 800 mg/kg/die per le femmine F0 e per la generazione F1 per quanto riguarda la sopravvivenza, la crescita e lo sviluppo fino allo svezzamento (6 volte la MRHD in base ai mg/m2).

Studi in ratti e cani, nell’animale neonato e giovane, hanno dimostrato che non si manifestano effetti avversi in alcuno degli end-point standard di sviluppo o di maturazione a dosi fino a 1 800 mg/kg/die (6‑17 volte la MRHD in base ai mg/m2).

**6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

**6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio citrato

Acido citrico monoidrato

Metile paraidrossibenzoato (E218)

Propile paraidrossibenzoato (E216)

Ammonio glicirrizinato

Glicerolo (E422)

Maltitolo liquido (E965)

Acesulfame potassico (E950)

Aroma uva

Acqua depurata

**6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

**6.3 Periodo di validità**

3 anni.

Dopo la prima apertura: 7 mesi.

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone di vetro ambrato da 300 mL (type III), con una chiusura a prova di bambino bianca (polipropilene) in un astuccio di cartone contenente anche una siringa graduata da 10 mL per la somministrazione orale (polipropilene, polietilene,) e un adattatore per la siringa (polietilene).

Flacone di vetro ambrato da 150 mL (type III), con una chiusura a prova di bambino bianca (polipropilene) in un astuccio di cartone contenente anche una siringa graduata da 5 mL per la somministrazione orale (polipropilene, polietilene) e un adattatore per la siringa (polietilene).

Flacone di vetro ambrato da 150 mL (type III), con una chiusura a prova di bambino bianca (polipropilene) in un astuccio di cartone contenente anche una siringa graduata da 1 mL per la somministrazione orale (polipropilene, polietilene) e un adattatore per la siringa (polietilene).

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

**7. TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

Belgio

**8. NUMERO DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/00/146/027

EU/1/00/146/031

EU/1/00/146/032

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL’AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 29 settembre 2000.

Data del rinnovo più recente: 20 agosto 2015

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali https://www.ema.europa.eu.

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Keppra 100 mg/mL concentrato per soluzione per infusione

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni mL contiene 100 mg di levetiracetam.

Ogni flaconcino da 5 mL contiene 500 mg di levetiracetam.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni flaconcino contiene 19 mg di sodio.

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

**3. FORMA FARMACEUTICA**

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Liquido limpido, incolore.

**4. INFORMAZIONI CLINICHE**

**4.1 Indicazioni terapeutiche**

Keppra 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.

Keppra è indicato quale terapia aggiuntiva

* nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in adulti adolescenti e bambini a partire dai 4 anni di età con epilessia
* nel trattamento delle crisi miocloniche in adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età con Epilessia Mioclonica Giovanile
* nel trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie in adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età con Epilessia Generalizzata Idiopatica.

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

**4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Posologia

La terapia con Keppra può essere iniziata con la somministrazione endovenosa oppure orale.

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

*Crisi ad esordio parziale*

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

*Tutte le indicazioni*

*Adulti (  18 anni) 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 1 500 mg due volte al giorno. Gli aggiustamenti posologici possono essere fatti con aumenti o diminuzioni di 250 mg o 500 mg due volte al giorno ogni due fino a quattro settimane.

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

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

Durata del trattamento

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

Interruzione del trattamento

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

Popolazioni speciali

*Anziani (dai 65 anni in poi)*

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

*Compromissione renale*

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

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

[140-età (anni)] x peso (kg)

CLcr (mL/min) = ----------------------------------------- (x 0,85 nelle donne)

72 x creatinina sierica (mg/dL)

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

CLcr (mL/min)

CLcr (mL/min/1,73 m2) = ------------------------------------ x 1,73

BSA del soggetto (m2)

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Gruppo | Clearance della creatinina (mL/min/1,73 m2) | Dose e numero di somministrazioni |
| Normale  Lieve  Moderato  Grave  Pazienti con nefropatia allo stadio terminale (ESRD)  sottoposti a dialisi(1) | ≥ 80  50‑79  30‑49  < 30  - | da 500 a 1 500 mg due volte al dì  da 500 a 1 000 mg due volte al dì  da 250 a 750 mg due volte al dì  da 250 a 500 mg due volte al dì  da 500 a 1 000 mg una volta al dì(2) |

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

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

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

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

Altezza (cm) x ks

CLcr (mL/min/1,73 m2) = ----------------------------------------

Creatinina sierica (mg/dL)

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Gruppo | Clearance della creatinina (mL/min/1,73 m2) | Dose e numero di somministrazioni |
| Bambini da 4 anni di età e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg |
| Normale | ≥ 80 | Da 10 a 30 mg/kg (da 0,10 a 0,30 mL/kg) due volte al giorno |
| Lieve | 50‑79 | Da 10 a 20 mg/kg (da 0,10 a 0,20 mL/kg) due volte al giorno |
| Moderato | 30‑49 | Da 5 a 15 mg/kg (da 0,05 a 0,15 mL/kg) due volte al giorno |
| Grave | < 30 | Da 5 a 10 mg/kg (da 0,05 a 0,10 mL/kg) due volte al giorno |
| Pazienti con nefropatia allo stadio terminale (ESRD) sottoposti a dialisi | - | Da 10 a 20 mg/kg (da 0,10 a 0,20 mL/kg) una volta al giorno(1) (2) |

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

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

*Compromissione epatica*

Non è richiesto adeguamento posologico nei pazienti con compromissione epatica di grado da lieve a moderato. In pazienti con grave 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 m2 si raccomanda una riduzione del 50% della dose di mantenimento giornaliera.

Popolazione pediatrica

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

*Monoterapia*

La sicurezza e l’efficacia di Keppra somministrato in monoterapia a bambini e 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) e adolescenti (da 12 a 17 anni) del peso di 50 kg o superiore*.

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

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

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

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

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

Dose raccomandata per bambini e adolescenti:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Peso | Dose iniziale:  10 mg/kg due volte al giorno | Dose massima:  30 mg/kg due volte al giorno |
| 15 kg(1) | 150 mg due volte al giorno | 450 mg due volte al giorno |
| 20 kg(1) | 200 mg due volte al giorno | 600 mg due volte al giorno |
| 25 kg | 250 mg due volte al giorno | 750 mg due volte al giorno |
| Da 50 kg(2) | 500 mg due volte al giorno | 1 500 mg due volte al giorno |

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

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

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

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

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

Modo di somministrazione

Keppra concentrato è destinato soltanto all’uso endovenoso e la dose raccomandata deve essere diluita in almeno 100 mL di un diluente compatibile e somministrata per via endovenosa come infusione endovenosa di 15 minuti (vedere paragrafo 6.6).

**4.3 Controindicazioni**

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

**4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Compromissione renale

La somministrazione di levetiracetam in pazienti con 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 metanalisi 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

Questo medicinale contiene 2,5 mmol (oppure 57 mg) di sodio per singola dose massima (0,8 mmol (o 19 mg) per flaconcino), equivalente a 2,85% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto. Questo deve essere tenuto in considerazione nei pazienti sottoposti a dieta iposodica.

**4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d’interazione**

Medicinali antiepilettici

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

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

Una valutazione retrospettiva di interazioni farmacocinetiche, in bambini e 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.

Metotrexato

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 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 co-somministrazione di digossina, contraccettivi orali e warfarin non ha influenzato la farmacocinetica di levetiracetam.

Alcol

Non sono disponibili dati sulla interazione di levetiracetam con alcol.

**4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Donne in età fertile

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

Gravidanza

Un ampio numero di dati post-marketing in donne in gravidanza esposte a levetiracetam in monoterapia (più di 1 800, in più di 1 500 delle quali l’esposizione si è verificata durante il 1° trimestre) non suggeriscono un aumento del rischio di malformazioni congenite maggiori. Sono disponibili solo limitate evidenze sullo sviluppo neurologico di bambini esposti a Keppra in monoterapia in utero. Tuttavia, studi epidemiologici recenti (su circa 100 bambini) non suggeriscono un aumento del rischio di disturbi o ritardi dello sviluppo neurologico.

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

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

Allattamento

Levetiracetam è escreto nel latte materno umano. Pertanto, l’allattamento con latte materno non è raccomandato. Tuttavia, se il trattamento con levetiracetam si rendesse necessario durante l’allattamento, il rapporto 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 finché non è accertato che la loro abilità ad eseguire queste attività non è influenzata.

**4.8 Effetti indesiderati**

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono state rinofaringite, sonnolenza, cefalea, stanchezza e capogiro. Il profilo delle reazioni avverse di seguito presentato si basa sull’analisi degli studi clinici controllati verso placebo aggregati, relativi a tutte le indicazioni studiate, per un totale di 3 416 pazienti trattati con levetiracetam. Questi dati sono integrati con l’uso di levetiracetam in corrispondenti studi di estensione in aperto, così come dall’esperienza post-marketing. Il profilo di sicurezza del levetiracetam è generalmente simile nell’ambito dei diversi gruppi di età (pazienti adulti e pediatrici) e delle indicazioni approvate nel trattamento dell’epilessia. Dal momento che l’esposizione a Keppra per uso endovenoso è limitata e poiché la formulazione orale e quella endovenosa sono bioequivalenti, le informazioni sulla sicurezza di Keppra per uso endovenoso si basano su quelle di Keppra per uso orale.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate nel corso di studi clinici (adulti, adolescenti, bambini ed infanti di età superiore ad 1 mese) e nell’esperienza post-marketing sono elencate nella seguente tabella in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità e la loro frequenza è così definita: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1 000, <1/100); raro (≥1/10 000, <1/1 000) e molto raro (<1/10 000).

| Classificazione per sistemi ed organi (MedDRA) | Categoria di frequenza | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 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)(1),  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(2) |
| 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, alterazione dell’andatura, encefalopatia, aggravamento delle crisi convulsive, sindrome neurolettica maligna(3) |  |
| 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 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(3) |  |
| Patologie renali e urinarie |  |  |  | Lesione renale acuta |  |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione |  | Astenia/  stanchezza |  |  |  |
| Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura |  |  | Traumatismo |  |  |

(1) Vedere il paragrafo “Descrizione di reazioni avverse selezionate”.

(2) 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.

(3) La prevalenza è significativamente più elevata nei pazienti giapponesi rispetto ai pazienti non giapponesi.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

*Reazioni di ipersensibilità multiorgano*

Reazioni di ipersensibilità multiorgano (note anche come reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici [*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS]) sono state segnalate raramente in pazienti trattati con levetiracetam. Le manifestazioni cliniche possono svilupparsi da 2 a 8 settimane dopo l’inizio del trattamento. Queste reazioni sono di espressione variabile, ma tipicamente si presentano con febbre, eruzione cutanea, edema facciale, linfoadenopatie, anomalie ematologiche e possono essere associate al coinvolgimento di diversi sistemi d’organo, soprattutto il fegato. Se si sospetta una reazione di ipersensibilità multiorgano, levetiracetam deve essere interrotto.

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l’autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’[Allegato V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Sovradosaggio**

Sintomi

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

Trattamento del sovradosaggio

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

**5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

**5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

La sostanza attiva, levetiracetam, è un derivato pirrolidonico (S-enantiomero dell’-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 Ca2+ attraverso la parziale inibizione delle correnti di Ca2+ di tipo N e riducendo il rilascio di Ca2+ dai siti intraneuronali di deposito. In aggiunta inverte parzialmente la riduzione, indotta da zinco e -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 generalizzazione secondaria in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 4 anni di età con epilessia.*

Negli adulti l’efficacia del levetiracetam è stata dimostrata in 3 studi in doppio cieco, controllati con placebo con dosi di 1 000 mg, 2 000 mg o 3 000 mg/die, suddivise in 2 somministrazioni, per una durata di trattamento fino a 18 settimane. In una analisi globale, la percentuale di pazienti che ha ottenuto una riduzione della frequenza delle crisi ad esordio parziale per settimana, nel periodo di trattamento a dose stabile (12/14 settimane), uguale o superiore al 50% rispetto al basale, è stata di 27,7%, 31,6% e 41,3% dei pazienti trattati rispettivamente con 1 000, 2 000 o 3 000 mg di levetiracetam e di 12,6% per i pazienti trattati con placebo.

Popolazione pediatrica

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

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

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

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

L’efficacia del levetiracetam in monoterapia è stata dimostrata in uno studio comparativo di non-inferiorità in doppio cieco, a gruppi paralleli verso carbamazepina a rilascio controllato (CR), in 576 pazienti di 16 anni di età o più, con epilessia di nuova o recente diagnosi. I pazienti dovevano presentare solo crisi parziali non provocate oppure crisi tonico-cloniche generalizzate. I pazienti sono stati randomizzati a carbamazepina CR 400‑1 200 mg/die o levetiracetam 1 000‑3 000 mg/die e il trattamento ha avuto una durata fino a 121 settimane in base alla risposta.

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

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

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

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

In questo studio la dose di levetiracetam è stata di 3 000 mg/die, somministrata in due dosi separate.

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

*Terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi tonico-cloniche primarie generalizzate in adulti 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 questo studio la dose di levetiracetam è stata di 3 000 mg/die per adulti e adolescenti oppure di 60 mg/kg/die per i bambini, somministrata in due dosi separate.

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

**5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Il profilo farmacocinetico è stato descritto a seguito della somministrazione orale. Una singola dose di 1 500 mg di levetiracetam diluita in 100 mL di un diluente compatibile ed infusa endovena nell’arco di 15 minuti è bioequivalente a 1 500 mg di levetiracetam assunti per via orale somministrati in forma di tre compresse da 500 mg.

È stata valutata la somministrazione endovenosa di dosi fino a 4 000 mg diluite in 100 mL di una soluzione allo 0,9% di cloruro di sodio infuse nell’arco di 15 minuti e di dosi fino a 2 500 mg diluite in 100 mL di una soluzione allo 0,9% di cloruro di sodio infuse nell’arco di 5 minuti. I profili di farmacocinetica e di sicurezza non hanno identificato nessuna implicazione riguardante la sicurezza.

Levetiracetam è un composto altamente solubile e permeabile. Il profilo farmacocinetico è lineare con una scarsa variabilità intra- ed interindividuale. Non c’è modificazione della clearance dopo somministrazioni ripetute. Il profilo farmacocinetico di levetiracetam indipendente dal tempo è stato confermato a seguito della infusione endovenosa di 1 500 mg per 4 giorni con un dosaggio b.i.d.

Non c’è evidenza di alcuna rilevante variabilità circadiana e per sesso e razza. Il profilo farmacocinetico è comparabile nei volontari sani e nei pazienti con epilessia.

Adulti e adolescenti

Distribuzione

Il picco di concentrazione plasmatica (Cmax) osservato in 17 soggetti a seguito di una dose endovenosa singola di 1 500 mg infusa nell’arco di 15 minuti è stato di 51 ± 19 µg/mL (media aritmetica ± deviazione standard).

Non sono disponibili dati sulla distribuzione tissutale nell’uomo.

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

Il volume di distribuzione di levetiracetam va approssimativamente da 0,5 a 0,7 L/kg, ed è un valore prossimo al volume totale corporeo di acqua.

Biotrasformazione

Levetiracetam non è ampiamente metabolizzato nell’uomo. La principale via metabolica (24% della dose) è l’idrolisi enzimatica del gruppo acetamide. La produzione del metabolita primario, ucb L057 non è supportata dalle isoforme del citocromo P450 epatico. L’idrolisi del gruppo acetamide è stata misurabile in numerosi tessuti comprese le cellule ematiche. Il metabolita ucb L057 è farmacologicamente inattivo.

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

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

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

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

In colture di epatociti umani, levetiracetam ha avuto un effetto minimo o nullo su CYP1A2, SULT1E1 o UGT1A1. Levetiracetam ha causato una moderata induzione del CYP2B6 e del CYP3A4. I dati *in vitro* ed i dati *in vivo* relativi alla interazione con contraccettivi orali, digossina e warfarin, indicano che non è attesa alcuna significativa induzione enzimatica *in vivo*. Quindi, l’interazione di Keppra 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 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 Keppra, basandosi sulla clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.2).

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

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

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

*Bambini (dai 4 ai 12 anni)*

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

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

In seguito alla 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 apparente è stata di 1,1 mL/min/kg.

**5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

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

Non sono state osservate reazioni avverse sulla fertilità maschile e femminile o sulla capacità riproduttiva nei ratti a dosi fino a 1 800 mg/kg/die (6 volte la MRHD (*Maximum Recommended Human Daily Dose*) in base ai mg/m2 o in base all’esposizione), sia nella generazione parentale che nella generazione F1.

Due studi sullo sviluppo embrio-fetale (EFD: *Embryo‑Fetal Development*) sono stati condotti in ratti a 400, 1 200 e 3 600 mg/kg/die. A 3 600 mg/kg/die, in uno solo dei 2 studi EFD, si è registrato un lieve calo di peso fetale associato ad un aumento marginale delle alterazioni scheletriche/anomalie minori. Non si è verificato alcun effetto sulla mortalità embrionale né vi è stato un aumento dell’incidenza di malformazioni. Il NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) è stato di 3 600 mg/kg/die per ratti femmina gravide (12 volte la dose massima giornaliera raccomandata nell’uomo (MRHD) in base ai mg/m2) e 1 200 mg/kg/die per i feti.

Quattro studi sullo sviluppo embrio-fetale sono stati condotti sui conigli utilizzando dosi di 200, 600, 800, 1 200 e 1 800 mg/kg/die. La dose di 1 800 mg/kg/die ha indotto una marcata tossicità materna e una diminuzione del peso fetale in associazione con una maggiore incidenza di feti con anomalie cardiovascolari/scheletriche. Il NOAEL è stato < 200 mg/kg/die per le gravide e di 200 mg/kg/die per i feti (equivalente alla MRHD in base ai mg/m2).

Uno studio sullo sviluppo peri- e post-natale è stato condotto su ratti con dosi di levetiracetam di 70, 350, 1 800 mg/kg/die. Il NOAEL è stato ≥ 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 dimostrato che non si manifestano effetti avversi in alcuno degli end-point standard di sviluppo o di maturazione a dosi fino a 1 800 mg/kg/die (6‑17 volte la MRHD in base ai mg/m2).

**6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

**6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio acetato

Acido acetico glaciale

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

**6.2 Incompatibilità**

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

**6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino da 5 mL di vetro (Tipo I) chiuso con un tappo grigio di gomma bromobutilica non rivestito e sigillato con una capsula flip in alluminio/polipropilene.

Ogni astuccio contiene 10 flaconcini.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Vedere la tabella 1 per la preparazione e la somministrazione raccomandate di Keppra concentrato per soluzione per infusione per ottenere una dose giornaliera totale di 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg o 3 000 mg suddivisa in due dosi.

Tabella 1. Preparazione e somministrazione di Keppra concentrato per soluzione per infusione.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Dose** | **Volume prelevato** | **Volume di diluente** | **Tempo di infusione** | **Frequenza di somministrazione** | **Dose totale giornaliera** |
| 250 mg | 2,5 mL (mezzo flaconcino da 5 mL) | 100 mL | 15 minuti | Due volte al giorno | 500 mg/die |
| 500 mg | 5 mL (un flaconcino  da 5 mL) | 100 mL | 15 minuti | Due volte al giorno | 1000 mg/die |
| 1000 mg | 10 mL (due flaconcini  da 5 mL) | 100 mL | 15 minuti | Due volte al giorno | 2000 mg/die |
| 1500 mg | 15 mL (tre flaconcini  da 5 mL) | 100 mL | 15 minuti | Due volte al giorno | 3000 mg/die |

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

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

Diluenti:

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

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

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

**7. TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

Belgio

**8. NUMERO DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/00/146/033

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL’AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 29 settembre 2000

Data del rinnovo più recente: 20 agosto 2015

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea per i Medicinali https://www.ema.europa.eu.

**ALLEGATO II**

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

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

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

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

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

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Compresse rivestite con film

UCB Pharma SA oppure Aesica Pharmaceuticals S.r.l.

Chemin du Foriest Via Praglia, 15

B-1420 Braine-l’Alleud I-10044 Pianezza

Belgio Italia

Concentrato per soluzione per infusione

UCB Pharma SA oppure Aesica Pharmaceuticals S.r.l.

Chemin du Foriest Via Praglia, 15

B-1420 Braine-l’Alleud I-10044 Pianezza

Belgio Italia

Soluzione orale

NextPharma SAS oppure UCB Pharma SA

17, Route de Meulan Chemin du Foriest

F-78520 Limay B-1420 Braine-l’Alleud

Francia Belgio

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l’indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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

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

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

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

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

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel Modulo 1.8.2 dell’autorizzazione all’immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

* su richiesta dell’Agenzia europea per i medicinali
* ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l’aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

ALLEGATO III

**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

A. ETICHETTATURA

|  |
| --- |
| **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**  **Confezione da 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x 1)** |

|  |
| --- |
| **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE** |

Keppra 250 mg compresse rivestite con film

Levetiracetam

|  |
| --- |
| **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)** |

Ogni compressa rivestita con film contiene 250 mg di levetiracetam.

|  |
| --- |
| **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI** |

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO** |

20 compresse rivestite con film

30 compresse rivestite con film

50 compresse rivestite con film

60 compresse rivestite con film

100 compresse rivestite con film

100 x 1 compresse rivestite con film

|  |
| --- |
| **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE** |

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell’uso.

|  |
| --- |
| **6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI** |

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

|  |
| --- |
| **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DI SCADENZA** |

Scad.

|  |
| --- |
| **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE** |

|  |
| --- |
| **10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO** |

|  |
| --- |
| **11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO** |

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

Belgio

|  |
| --- |
| **12. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO** |

EU/1/00/146/001 *20 compresse*

EU/1/00/146/002 *30 compresse*

EU/1/00/146/003 *50 compresse*

EU/1/00/146/004 *60 compresse*

EU/1/00/146/005 *100 compresse*

EU/1/00/146/034 *100 x 1 compresse*

|  |
| --- |
| **13. NUMERO DI LOTTO** |

Lotto:

|  |
| --- |
| **14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA** |

|  |
| --- |
| **15. ISTRUZIONI PER L’USO** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAZIONI IN BRAILLE** |

keppra 250 mg

Giustificazione per non apporre il Braille accettata *100 x 1 compresse*

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**  **Scatola da 200 (2 x 100) con blue box** |

|  |
| --- |
| **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE** |

Keppra 250 mg compresse rivestite con film

Levetiracetam

|  |
| --- |
| **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)** |

Ogni compressa rivestita con film contiene 250 mg di levetiracetam.

|  |
| --- |
| **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI** |

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO** |

Confezione multipla: 200 (2 confezioni da 100) compresse rivestite con film

|  |
| --- |
| **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE** |

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell’uso.

|  |
| --- |
| **6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI** |

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

|  |
| --- |
| **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DI SCADENZA** |

Scad.:

|  |
| --- |
| **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE** |

|  |
| --- |
| **10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO** |

|  |
| --- |
| **11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO** |

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

BELGIO

|  |
| --- |
| **12. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO** |

EU/1/00/146/029 *200 compresse (2 confezioni da 100)*

|  |
| --- |
| **13. NUMERO DI LOTTO** |

Lotto:

|  |
| --- |
| **14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA** |

|  |
| --- |
| **15. ISTRUZIONI PER L’USO** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAZIONI IN BRAILLE** |

keppra 250 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**  **Confezione intermedia contenente 100 compresse per scatola da 200 (2 x 100) compresse senza blue box** |

|  |
| --- |
| **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE** |

Keppra 250 mg compresse rivestite con film

Levetiracetam

|  |
| --- |
| **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)** |

Ogni compressa rivestita con film contiene 250 mg di levetiracetam.

|  |
| --- |
| **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI** |

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO** |

100 compresse rivestite con film

Componente di una confezione multipla, non può essere venduto separatamente.

|  |
| --- |
| **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE** |

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell’uso.

|  |
| --- |
| **6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI** |

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

|  |
| --- |
| **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DI SCADENZA** |

Scad.:

|  |
| --- |
| **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE** |

|  |
| --- |
| **10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO** |

|  |
| --- |
| **11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO** |

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

BELGIO

|  |
| --- |
| **12. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO** |

|  |
| --- |
| **13. NUMERO DI LOTTO** |

Lotto:

|  |
| --- |
| **14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA** |

|  |
| --- |
| **15. ISTRUZIONI PER L’USO** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAZIONI IN BRAILLE** |

keppra 250 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

|  |
| --- |
| **INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**  **Blister di alluminio/PVC** |

|  |
| --- |
| **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE** |

Keppra 250 mg compresse rivestite con film

Levetiracetam

|  |
| --- |
| **2. NOME DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO** |

Logo UCB

|  |
| --- |
| **3. DATA DI SCADENZA** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. NUMERO DI LOTTO** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. ALTRO** |

|  |
| --- |
| **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**  **Confezione da 10, 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x 1), 120** |

|  |
| --- |
| **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE** |

Keppra 500 mg compresse rivestite con film

Levetiracetam

|  |
| --- |
| **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)** |

Ogni compressa rivestita con film contiene 500 mg di levetiracetam.

|  |
| --- |
| **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI** |

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO** |

10 compresse rivestite con film

20 compresse rivestite con film

30 compresse rivestite con film

50 compresse rivestite con film

60 compresse rivestite con film

100 compresse rivestite con film

100 x 1 compresse rivestite con film

120 compresse rivestite con film

|  |
| --- |
| **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE** |

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell’uso.

|  |
| --- |
| **6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI** |

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

|  |
| --- |
| **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DI SCADENZA** |

Scad.:

|  |
| --- |
| **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE** |

|  |
| --- |
| **10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO** |

|  |
| --- |
| **11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO** |

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

BELGIO

|  |
| --- |
| **12. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO** |

EU/1/00/146/006 *10 compresse*

EU/1/00/146/007 *20 compresse*

EU/1/00/146/008 *30 compresse*

EU/1/00/146/009 *50 compresse*

EU/1/00/146/010 *60 compresse*

EU/1/00/146/011 *100 compresse*

EU/1/00/146/012 *120 compresse*

EU/1/00/146/035 *100 x 1 compresse*

|  |
| --- |
| **13. NUMERO DI LOTTO** |

Lotto:

|  |
| --- |
| **14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA** |

|  |
| --- |
| **15. ISTRUZIONI PER L’USO** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAZIONI IN BRAILLE** |

keppra 500 mg

Giustificazione per non apporre il Braille accettata *100 x 1 compresse*

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**  **Scatola da 200 (2 x 100) con blue box** |

|  |
| --- |
| **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE** |

Keppra 500 mg compresse rivestite con film

Levetiracetam

|  |
| --- |
| **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)** |

Ogni compressa rivestita con film contiene 500 mg di levetiracetam.

|  |
| --- |
| **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI** |

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO** |

Confezione multipla: 200 (2 confezioni da 100) compresse rivestite con film

|  |
| --- |
| **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE** |

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell’uso.

|  |
| --- |
| **6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI** |

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

|  |
| --- |
| **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DI SCADENZA** |

Scad.:

|  |
| --- |
| **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE** |

|  |
| --- |
| **10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO** |

|  |
| --- |
| **11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO** |

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

BELGIO

|  |
| --- |
| **12. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO** |

EU/1/00/146/013 *200 compresse (2 confezioni da 100)*

|  |
| --- |
| **13. NUMERO DI LOTTO** |

Lotto:

|  |
| --- |
| **14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA** |

|  |
| --- |
| **15. ISTRUZIONI PER L’USO** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAZIONI IN BRAILLE** |

keppra 500 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**  **Confezione intermedia contenente 100 compresse per scatola da 200 (2 x 100) compresse senza blue box** |

|  |
| --- |
| **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE** |

Keppra 500 mg compresse rivestite con film

Levetiracetam

|  |
| --- |
| **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)** |

Ogni compressa rivestita con film contiene 500 mg di levetiracetam.

|  |
| --- |
| **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI** |

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO** |

100 compresse rivestite con film

Componente di una confezione multipla, non può essere venduto separatamente.

|  |
| --- |
| **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE** |

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell’uso.

|  |
| --- |
| **6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI** |

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

|  |
| --- |
| **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DI SCADENZA** |

Scad.:

|  |
| --- |
| **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE** |

|  |
| --- |
| **10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO** |

|  |
| --- |
| **11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO** |

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

BELGIO

|  |
| --- |
| **12. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO** |

|  |
| --- |
| **13. NUMERO DI LOTTO** |

Lotto:

|  |
| --- |
| **14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA** |

|  |
| --- |
| **15. ISTRUZIONI PER L’USO** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAZIONI IN BRAILLE** |

keppra 500 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

|  |
| --- |
| **INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**  **Blister di alluminio/PVC** |

|  |
| --- |
| **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE** |

Keppra 500 mg compresse rivestite con film

Levetiracetam

|  |
| --- |
| **2. NOME DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO** |

Logo UCB

|  |
| --- |
| **3. DATA DI SCADENZA** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. NUMERO DI LOTTO** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. ALTRO** |

|  |
| --- |
| **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**  **Scatola** **da 20, 30, 50, 60, 80, 100, 100 (100 x 1)** |

|  |
| --- |
| **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE** |

Keppra 750 mg compresse rivestite con film

Levetiracetam

|  |
| --- |
| **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)** |

Ogni compressa rivestita con film contiene 750 mg di levetiracetam.

|  |
| --- |
| **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI** |

Contiene giallo tramonto (E110). Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO** |

20 compresse rivestite con film

30 compresse rivestite con film

50 compresse rivestite con film

60 compresse rivestite con film

80 compresse rivestite con film

100 compresse rivestite con film

100 x 1 compresse rivestite con film

|  |
| --- |
| **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE** |

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell’uso.

|  |
| --- |
| **6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI** |

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

|  |
| --- |
| **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DI SCADENZA** |

Scad.:

|  |
| --- |
| **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE** |

|  |
| --- |
| **10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO** |

|  |
| --- |
| **11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO** |

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

Belgio

|  |
| --- |
| **12. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO** |

EU/1/00/146/014 *20 compresse*

EU/1/00/146/015 *30 compresse*

EU/1/00/146/016 *50 compresse*

EU/1/00/146/017 *60 compresse*

EU/1/00/146/018 *80 compresse*

EU/1/00/146/019 *100 compresse*

EU/1/00/146/036 *100 x 1 compresse*

|  |
| --- |
| **13. NUMERO DI LOTTO** |

Lotto:

|  |
| --- |
| **14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA** |

|  |
| --- |
| **15. ISTRUZIONI PER L’USO** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAZIONI IN BRAILLE** |

keppra 750 mg

Giustificazione per non apporre il Braille accettata *100 x 1 compresse*

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**  **Scatola da 200 (2 x 100) con blue box** |

|  |
| --- |
| **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE** |

Keppra 750 mg compresse rivestite con film

Levetiracetam

|  |
| --- |
| **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)** |

Ogni compressa rivestita con film contiene 750 mg di levetiracetam.

|  |
| --- |
| **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI** |

Contiene giallo tramonto (E110). Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO** |

Confezione multipla: 200 (2 confezioni da 100) compresse rivestite con film

|  |
| --- |
| **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE** |

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell’uso.

|  |
| --- |
| **6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI** |

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

|  |
| --- |
| **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DI SCADENZA** |

Scad.:

|  |
| --- |
| **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE** |

|  |
| --- |
| **10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO** |

|  |
| --- |
| **11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO** |

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

BELGIO

|  |
| --- |
| **12. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO** |

EU/1/00/146/028 *200 compresse (2 confezioni da 100)*

|  |
| --- |
| **13. NUMERO DI LOTTO** |

Lotto:

|  |
| --- |
| **14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA** |

|  |
| --- |
| **15. ISTRUZIONI PER L’USO** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAZIONI IN BRAILLE** |

keppra 750 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**  **Confezione intermedia contenente 100 compresse per scatola da 200 (2 x 100) compresse senza blue box** |

|  |
| --- |
| **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE** |

Keppra 750 mg compresse rivestite con film

Levetiracetam

|  |
| --- |
| **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)** |

Ogni compressa rivestita con film contiene 750 mg di levetiracetam.

|  |
| --- |
| **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI** |

Contiene giallo tramonto (E110). Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO** |

100 compresse rivestite con film

Componente di una confezione multipla, non può essere venduto separatamente.

|  |
| --- |
| **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE** |

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell’uso.

|  |
| --- |
| **6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI** |

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

|  |
| --- |
| **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DI SCADENZA** |

Scad.:

|  |
| --- |
| **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE** |

|  |
| --- |
| **10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO** |

|  |
| --- |
| **11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO** |

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

BELGIO

|  |
| --- |
| **12. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO** |

|  |
| --- |
| **13. NUMERO DI LOTTO** |

Lotto:

|  |
| --- |
| **14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA** |

|  |
| --- |
| **15. ISTRUZIONI PER L’USO** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAZIONI IN BRAILLE** |

keppra 750 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

|  |
| --- |
| **INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**  **Blister di alluminio/PVC** |

|  |
| --- |
| **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE** |

Keppra 750 mg compresse rivestite con film

Levetiracetam

|  |
| --- |
| **2. NOME DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO** |

Logo UCB

|  |
| --- |
| **3. DATA DI SCADENZA** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. NUMERO DI LOTTO** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. ALTRO** |

|  |
| --- |
| **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**  **Confezione da 10, 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x 1)** |

|  |
| --- |
| **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE** |

Keppra 1000 mg compresse rivestite con film

Levetiracetam

|  |
| --- |
| **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)** |

Ogni compressa rivestita con film contiene 1000 mg di levetiracetam.

|  |
| --- |
| **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI** |

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO** |

10 compresse rivestite con film

20 compresse rivestite con film

30 compresse rivestite con film

50 compresse rivestite con film

60 compresse rivestite con film

100 compresse rivestite con film

100 x 1 compresse rivestite con film

|  |
| --- |
| **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE** |

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell’uso.

|  |
| --- |
| **6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI** |

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

|  |
| --- |
| **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DI SCADENZA** |

Scad.:

|  |
| --- |
| **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE** |

|  |
| --- |
| **10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO** |

|  |
| --- |
| **11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO** |

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

BELGIO

|  |
| --- |
| **12. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO** |

EU/1/00/146/020 *10 compresse*

EU/1/00/146/021 *20 compresse*

EU/1/00/146/022 *30 compresse*

EU/1/00/146/023 *50 compresse*

EU/1/00/146/024 *60 compresse*

EU/1/00/146/025 *100 compresse*

EU/1/00/146/037 *100 x 1 compresse*

|  |
| --- |
| **13. NUMERO DI LOTTO** |

Lotto:

|  |
| --- |
| **14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA** |

|  |
| --- |
| **15. ISTRUZIONI PER L’USO** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAZIONI IN BRAILLE** |

keppra 1000 mg

Giustificazione per non apporre il Braille accettata *100 x 1 compresse*

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**  **Scatola da 200 (2 x 100) con blue box** |

|  |
| --- |
| **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE** |

Keppra 1000 mg compresse rivestite con film

Levetiracetam

|  |
| --- |
| **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)** |

Ogni compressa rivestita con film contiene 1000 mg di levetiracetam.

|  |
| --- |
| **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI** |

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO** |

Confezione multipla: 200 (2 confezioni da 100) compresse rivestite con film

|  |
| --- |
| **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE** |

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell’uso.

|  |
| --- |
| **6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI** |

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

|  |
| --- |
| **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DI SCADENZA** |

Scad.:

|  |
| --- |
| **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE** |

|  |
| --- |
| **10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO** |

|  |
| --- |
| **11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO** |

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

BELGIO

|  |
| --- |
| **12. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO** |

EU/1/00/146/026 *200 compresse (2 confezioni da 100)*

|  |
| --- |
| **13. NUMERO DI LOTTO** |

Lotto:

|  |
| --- |
| **14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA** |

|  |
| --- |
| **15. ISTRUZIONI PER L’USO** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAZIONI IN BRAILLE** |

keppra 1000 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**  **Confezione intermedia contenente 100 compresse per scatola da 200 (2 x 100) compresse senza blue box** |

|  |
| --- |
| **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE** |

Keppra 1000 mg compresse rivestite con film

Levetiracetam

|  |
| --- |
| **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)** |

Ogni compressa rivestita con film contiene 1000 mg di levetiracetam.

|  |
| --- |
| **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI** |

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO** |

100 compresse rivestite con film

Componente di una confezione multipla, non può essere venduto separatamente.

|  |
| --- |
| **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE** |

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell’uso.

|  |
| --- |
| **6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI** |

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

|  |
| --- |
| **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DI SCADENZA** |

Scad.:

|  |
| --- |
| **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE** |

|  |
| --- |
| **10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO** |

|  |
| --- |
| **11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO** |

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

BELGIO

|  |
| --- |
| **12. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO** |

|  |
| --- |
| **13. NUMERO DI LOTTO** |

Lotto:

|  |
| --- |
| **14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA** |

|  |
| --- |
| **15. ISTRUZIONI PER L’USO** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAZIONI IN BRAILLE** |

keppra 1000 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

|  |
| --- |
| **INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**  **Blister di alluminio/PVC** |

|  |
| --- |
| **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE** |

Keppra 1000 mg compresse rivestite con film

Levetiracetam

|  |
| --- |
| **2. NOME DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO** |

Logo UCB

|  |
| --- |
| **3. DATA DI SCADENZA** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. NUMERO DI LOTTO** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. ALTRO** |

|  |
| --- |
| **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**  Flacone da 300 mL |

|  |
| --- |
| **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE** |

Keppra 100 mg/mL soluzione orale

Levetiracetam

Per adulti e bambini a partire dai 4 anni di età.

|  |
| --- |
| **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)** |

Ogni mL contiene 100 mg di levetiracetam.

|  |
| --- |
| **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI** |

Contiene E216, E218 e maltitolo liquido.

Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO** |

Soluzione orale 300 mL.

|  |
| --- |
| **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE** |

Leggere il foglio illustrativo prima dell’uso.

Uso orale

Usare solo la siringa da 10 mL fornita all’interno della confezione.

|  |
| --- |
| **6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI** |

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

|  |
| --- |
| **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DI SCADENZA** |

Scad.:

Non utilizzare dopo 7 mesi dalla prima apertura del flacone.

Data di apertura *solo per l’astuccio esterno*

|  |
| --- |
| **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE** |

Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dalla luce.

|  |
| --- |
| **10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO** |

|  |
| --- |
| **11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO** |

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

BELGIO

|  |
| --- |
| **12. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO** |

EU/1/00/146/027

|  |
| --- |
| **13. NUMERO DI LOTTO** |

Lotto:

|  |
| --- |
| **14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA** |

|  |
| --- |
| **15. ISTRUZIONI PER L’USO** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAZIONI IN BRAILLE** |

keppra 100 mg/mL *solo per l’astuccio esterno*

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso. *Solo per l’astuccio esterno*

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC

SN

NN

*solo per l’astuccio esterno*

|  |
| --- |
| **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**  Flacone da 150 mL |

|  |
| --- |
| **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE** |

Keppra 100 mg/mL soluzione orale

Levetiracetam

Per bambini di età compresa tra 6 mesi e meno di 4 anni.

|  |
| --- |
| **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)** |

Ogni mL contiene 100 mg di levetiracetam.

|  |
| --- |
| **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI** |

Contiene E216, E218 e maltitolo liquido.

Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO** |

Soluzione orale 150 mL.

|  |
| --- |
| **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE** |

Leggere il foglio illustrativo prima dell’uso.

Uso orale.

Usare solo la siringa da 5 mL fornita all’interno della confezione.

NUOVA SIRINGA

|  |
| --- |
| **6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI** |

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

|  |
| --- |
| **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DI SCADENZA** |

Scad.:

Non utilizzare dopo 7 mesi dalla prima apertura del flacone.

Data di apertura *solo per l’astuccio esterno*

|  |
| --- |
| **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE** |

Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dalla luce.

|  |
| --- |
| **10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO** |

|  |
| --- |
| **11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO** |

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

BELGIO

|  |
| --- |
| **12. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO** |

EU/1/00/146/031

|  |
| --- |
| **13. NUMERO DI LOTTO** |

Lotto:

|  |
| --- |
| **14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA** |

|  |
| --- |
| **15. ISTRUZIONI PER L’USO** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAZIONI IN BRAILLE** |

keppra 100 mg/mL *solo per l’astuccio esterno*

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso. *Solo per l’astuccio esterno*

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC

SN

NN

*solo per l’astuccio esterno*

|  |
| --- |
| **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**  Flacone da 150 mL |

|  |
| --- |
| **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE** |

Keppra 100 mg/mL soluzione orale

Levetiracetam

Per bambini di età compresa tra 1 mese e meno di 6 mesi.

|  |
| --- |
| **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)** |

Ogni mL contiene 100 mg di levetiracetam.

|  |
| --- |
| **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI** |

Contiene E216, E218 e maltitolo liquido.

Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO** |

Soluzione orale 150 mL.

|  |
| --- |
| **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE** |

Leggere il foglio illustrativo prima dell’uso.

Uso orale.

Usare solo la siringa da 1 mL fornita all’interno della confezione.

|  |
| --- |
| **6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI** |

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

|  |
| --- |
| **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DI SCADENZA** |

Scad.:

Non utilizzare dopo 7 mesi dalla prima apertura del flacone.

Data di apertura *solo per l’astuccio esterno*

|  |
| --- |
| **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE** |

Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dalla luce.

|  |
| --- |
| **10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO** |

|  |
| --- |
| **11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO** |

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

BELGIO

|  |
| --- |
| **12. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO** |

EU/1/00/146/032

|  |
| --- |
| **13. NUMERO DI LOTTO** |

Lotto:

|  |
| --- |
| **14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA** |

|  |
| --- |
| **15. ISTRUZIONI PER L’USO** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAZIONI IN BRAILLE** |

keppra 100 mg/mL *solo per l’astuccio esterno*

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso. *Solo per l’astuccio esterno*

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC

SN

NN

*solo per l’astuccio esterno*

|  |
| --- |
| **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**  **Confezione da 10 flaconcini** |

|  |
| --- |
| **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE** |

Keppra 100 mg/mL concentrato per soluzione per infusione

Levetiracetam

|  |
| --- |
| **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** |

Ogni flaconcino contiene 500 mg/5 mL di levetiracetam.

Ogni mL contiene 100 mg di levetiracetam.

|  |
| --- |
| **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI** |

Gli altri eccipienti includono sodio acetato, acido acetico glaciale, sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili. Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO** |

500 mg/5 mL

10 flaconcini di concentrato per soluzione per infusione

|  |
| --- |
| **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE** |

Uso endovenoso

Leggere il foglio illustrativo prima dell’uso.

|  |
| --- |
| **6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI** |

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

|  |
| --- |
| **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DI SCADENZA** |

Scad.:

Usare immediatamente dopo la diluizione.

|  |
| --- |
| **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE** |

|  |
| --- |
| **10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO** |

|  |
| --- |
| **11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO** |

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

BELGIO

|  |
| --- |
| **12. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO** |

EU/1/00/146/033 (*Tappo non rivestito*)

|  |
| --- |
| **13. NUMERO DI LOTTO** |

Lotto:

|  |
| --- |
| **14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA** |

|  |
| --- |
| **15. ISTRUZIONI PER L’USO** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAZIONI IN BRAILLE** |

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**  **Flaconcino da 5** **mL** |

|  |
| --- |
| **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE** |

Keppra 100 mg/mL concentrato sterile

Levetiracetam

e.v.

|  |
| --- |
| **2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE** |

Leggere il foglio illustrativo prima dell’uso.

|  |
| --- |
| **3. DATA DI SCADENZA** |

Scad.:

Usare immediatamente dopo la diluizione.

|  |
| --- |
| **4. NUMERO DI LOTTO** |

Lotto:

|  |
| --- |
| **5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ** |

500 mg/5 mL

|  |
| --- |
| **6. ALTRO** |

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

**Foglio illustrativo: informazioni per il paziente**

**Keppra 250** **mg compresse rivestite con film**

**Keppra 500** **mg compresse rivestite con film**

**Keppra 750** **mg compresse rivestite con film**

**Keppra 1000** **mg compresse rivestite con film**

Levetiracetam

**Legga attentamente questo foglio prima che lei o il suo bambino inizi a prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

**-** Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.

- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.

- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.

- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

**Contenuto di questo foglio:**

1. Cos’è Keppra e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Keppra
3. Come prendere Keppra
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Keppra
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

**1. Cos’è Keppra e a cosa serve**

Levetiracetam è un medicinale antiepilettico (un medicinale usato per trattare le crisi epilettiche).

Keppra è usato:

* da solo in adulti e adolescenti a partire dai 16 anni di età con epilessia di nuova diagnosi, per trattare una certa forma di epilessia. L’epilessia è una condizione in cui i pazienti hanno ripetuti attacchi (crisi). Levetiracetam è usato per la forma epilettica nella quale l’attacco iniziale colpisce solo una parte del cervello ma, successivamente, potrebbe estendersi ad aree più ampie di entrambi i lati del cervello (crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria). Levetiracetam le è stato prescritto dal medico per ridurre il numero di attacchi.
* come aggiunta ad altri medicinali antiepilettici per trattare:
* crisi ad esordio parziale, con o senza generalizzazione, in adulti, adolescenti, bambini e infanti a partire da 1 mese di età
* crisi miocloniche (brevi spasmi shock-simili di un muscolo o un gruppo di muscoli) in adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età con epilessia mioclonica giovanile
* crisi tonico-cloniche generalizzate primarie (attacchi maggiori, inclusa perdita di coscienza) in adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età con epilessia generalizzata idiopatica (il tipo di epilessia che si ritiene abbia una causa genetica).

**2. Cosa deve sapere prima di prendere Keppra**

**Non prenda Keppra**

* Se è allergico al levetiracetam, derivati del pirrolidone o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

**Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima di prendere Keppra

* Se soffre di problemi renali segua le istruzioni del medico. Quest’ultimo può decidere se la dose deve essere corretta.
* Se osserva un rallentamento della crescita o uno sviluppo inaspettato della pubertà nel bambino, contatti il medico.
* Un numero limitato di persone in trattamento con antiepilettici come Keppra ha manifestato pensieri autolesionistici o idee suicide. Se ha qualsiasi sintomo di depressione e/o idee suicide, contatti il medico.
* Se lei o qualche familiare soffre di aritmia cardiaca (visibile all’elettrocardiogramma) o se ha una malattia e/o sta assumendo medicinali che possono causare battiti cardiaci irregolari o squilibri salini.

Informi il medico o il farmacista se uno dei seguenti effetti indesiderati peggiora o dura più di qualche giorno:

* Pensieri anormali, sensazione di irritabilità o reazioni più aggressive rispetto al solito, o se lei o la sua famiglia e gli amici notate la comparsa di cambiamenti importanti di umore o del comportamento.
* Aggravamento dell’epilessia:

Le crisi convulsive possono raramente peggiorare o verificarsi più spesso, principalmente durante il primo mese dopo l’inizio del trattamento o dell’aumento della dose.

In una forma molto rara di epilessia a esordio precoce (epilessia associata a mutazioni di SCN8A), che causa più tipi di crisi convulsive e perdita delle proprie capacità, potrebbe notare che le crisi convulsive rimangono presenti o peggiorano durante il trattamento.

Se manifesta uno qualsiasi di questi nuovi sintomi durante il trattamento con Keppra, consulti un medico il prima possibile.

**Bambini e adolescenti**

* Keppra da solo (monoterapia) non è indicato in bambini e adolescenti sotto i 16 anni.

**Altri medicinali e Keppra**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non prenda macrogol (un medicinale usato come lassativo) per un’ora prima e per un’ora dopo aver preso levetiracetam perché potrebbe causare una perdita dell’effetto di quest’ultimo.

**Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza o sta allattando, o pensa di poter essere in stato di gravidanza o se sta pianificando di avere un bambino, chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Levetiracetam può essere usato durante la gravidanza, solo se, dopo attenta valutazione, ciò viene considerato necessario dal medico.

Non deve interrompere il suo trattamento senza averne discusso col medico.

Un rischio di difetti alla nascita per il feto non può essere completamente escluso. L’allattamento non è raccomandato durante il trattamento.

**Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Keppra può ridurre la capacità di guidare veicoli o di utilizzare strumenti o macchinari poiché può provocare sonnolenza. Questo è più probabile all’inizio del trattamento o dopo un incremento della dose. Non deve guidare o usare macchinari finché non ha verificato che la sua capacità di eseguire queste attività non è influenzata.

**Keppra 750 mg compresse rivestite con film contengono Giallo Tramonto FCF (E110)**

Il colorante Giallo Tramonto FCF (E110) può causare reazioni allergiche.

**Keppra contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

**3. Come prendere Keppra**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Prenda il numero di compresse seguendo le istruzioni del medico.

Keppra deve essere assunto due volte al giorno, una volta al mattino ed una volta alla sera, circa alla stessa ora ogni giorno.

***Terapia aggiuntiva e monoterapia (a partire dai 16 anni di età)***

* **Adulti (≥** **18 anni) e adolescenti** **(da 12 a 17 anni) con peso pari a 50 kg o superiore:**

Dose raccomandata: tra 1000 mg e 3000 mg al giorno.

Quando inizierà a prendere Keppra per la prima volta, il medico le prescriverà una **dose più bassa** per 2 settimane prima di darle la dose giornaliera più bassa.

Esempio: se la sua dose giornaliera deve essere 1000 mg, la sua dose iniziale ridotta è 1 compressa da 250 mg al mattino e 1 compressa da 250 mg alla sera e la dose sarà incrementata gradualmente per raggiungere i 1000 mg al giorno dopo 2 settimane.

* **Adolescenti (da 12 a 17 anni) con peso pari a 50 kg o inferiore:**

Il medico prescriverà la forma farmaceutica di Keppra più appropriata a seconda del peso e della dose.

* **Dose per infanti (da 1 mese a 23 mesi) e bambini (da 2 a 11 anni) con peso inferiore ai 50 kg:**

Il medico prescriverà la forma farmaceutica di Keppra più appropriata a seconda dell’età, del peso e della dose.

Keppra 100 mg/mL soluzione orale è la formulazione più adatta agli infanti ed ai bambini di età inferiore ai 6 anni, ai bambini ed agli adolescenti (da 6 a 17 anni) che pesano meno di 50 kg e quando le compresse non permettono un dosaggio accurato.

Modo di somministrazione:

Ingoi le compresse di Keppra con una sufficiente quantità di liquido (es. un bicchiere di acqua). Può prendere Keppra con o senza cibo. Dopo la somministrazione orale si potrebbe percepire il sapore amaro di levetiracetam.

Durata del trattamento:

* Keppra è usato come trattamento cronico. Il trattamento con Keppra deve durare tanto quanto le è stato prescritto dal medico.
* Non interrompa il trattamento senza il parere del medico poiché questo potrebbe incrementare il numero delle crisi.

**Se prende più Keppra di quanto deve:**

I possibili effetti indesiderati di un sovradosaggio di Keppra sono sonnolenza, agitazione, aggressività, diminuzione dell’attenzione, inibizione del respiro e coma.

Contatti il medico se ha assunto più compresse di quante avrebbe dovuto. Il medico stabilirà il miglior trattamento possibile per il sovradosaggio.

**Se dimentica di prendere Keppra:**

Contatti il medico se ha dimenticato di prendere una o più dosi.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa.

**Se interrompe il trattamento con Keppra:**

In caso di interruzione del trattamento Keppra deve essere interrotto gradualmente per evitare un aumento delle crisi. Qualora il medico decidesse di interrompere il trattamento con Keppra, lui stesso le darà istruzioni riguardo la graduale sospensione di Keppra.

Se ha qualsiasi dubbio sull’uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

**4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

**Informi immediatamente il medico o si rechi al pronto soccorso più vicino, se avverte:**

* debolezza, sensazione di testa leggera o che gira o se ha difficoltà a respirare, poiché questi possono essere segni di una grave reazione allergica (anafilattica)
* gonfiore di viso, labbra, lingua e gola (edema di Quincke)
* sintomi simil-influenzali e eruzione cutanea sul viso seguita da eruzione cutanea estesa con febbre alta, aumento dei livelli degli enzimi del fegato osservati agli esami del sangue e aumento di un tipo di globuli bianchi del sangue (eosinofilia), ingrossamento dei linfonodi e coinvolgimento di altri organi (reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici [DRESS, *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*])
* sintomi come ridotto volume delle urine, stanchezza, nausea, vomito, confusione e gonfiore di gambe, caviglie o piedi, poiché questi possono essere segno di improvvisa diminuzione della funzionalità renale
* un'eruzione cutanea che può manifestarsi con vescicole che appaiono come piccoli bersagli (macchie scure centrali circondate da un’area più chiara, con un anello scuro intorno al bordo) (*eritema multiforme)*
* un'eruzione cutanea diffusa con vescicole e desquamazione della cute, in particolare intorno alla bocca, al naso, agli occhi ed ai genitali (*sindrome di Stevens-Johnson*)
* una forma più grave di eruzione cutanea che causa desquamazione cutanea in più del 30% della superficie corporea (*necrolisi epidermica tossica*)
* segni di gravi alterazioni mentali o se qualcuno intorno a lei nota segni di confusione, sonnolenza, amnesia (perdita di memoria), compromissione della memoria (smemoratezza), comportamento anormale o altri segni neurologici, inclusi movimenti involontari o incontrollati. Questi potrebbero essere sintomi di encefalopatia.

Gli effetti indesiderati più frequentemente riportati sono: rinofaringite, sonnolenza, mal di testa, stanchezza e capogiro. All’inizio del trattamento o quando la dose viene aumentata effetti indesiderati come la sonnolenza, la stanchezza e il capogiro possono essere più comuni. Questi effetti dovrebbero, in ogni caso, diminuire nel tempo.

**Molto comune:** può interessare più di 1 persona su 10

* nasofaringite;
* sonnolenza, cefalea.

**Comune:** può interessare fino a 1 persona su 10

* anoressia (perdita dell’appetito);
* depressione, ostilità o aggressività, ansia, insonnia, nervosismo o irritabilità;
* convulsione, disturbo dell’equilibrio, capogiro (sensazione di instabilità), letargia (mancanza di energia ed entusiasmo), tremore (tremori involontari);
* vertigine (sensazione di rotazione);
* tosse;
* dolore addominale, diarrea, dispepsia (indigestione), vomito, nausea;
* eruzione cutanea;
* astenia/stanchezza (sentirsi debole).

**Non comune:** può interessare fino a 1 persona su 100

* diminuzione del numero delle piastrine nel sangue, diminuzione del numero dei globuli bianchi nel sangue;
* perdita di peso, aumento di peso;
* tentato suicidio e idea suicida, disturbo mentale, comportamento anormale, allucinazioni, collera, confusione, attacco di panico, labilità affettiva/sbalzi d’umore, agitazione;
* amnesia (perdita di memoria), compromissione della memoria (smemoratezza), coordinazione anormale/atassia (alterazione della coordinazione motoria), parestesia (formicolio), alterazione dell’attenzione (perdita della concentrazione);
* diplopia (visione doppia), visione offuscata;
* valori elevati/anormali nell’esame della funzionalità del fegato;
* perdita di capelli, eczema, prurito;
* debolezza muscolare, mialgia (dolore muscolare);
* traumatismo.

**Raro:** può interessare fino a 1 persona su 1.000

* infezione;
* diminuzione del numero di tutti i tipi di cellule del sangue;
* reazioni allergiche gravi (DRESS, reazione anafilattica [reazione allergica grave ed importante], edema di Quincke [gonfiore di viso, labbra, lingua e gola])
* diminuzione della concentrazione di sodio nel sangue;
* suicidio, disturbo della personalità (problemi comportamentali), alterazioni del pensiero (lentezza di pensiero, incapacità di concentrazione);
* delirium;
* encefalopatia (vedere la sottosezione “Informi immediatamente il medico” per una descrizione dettagliata dei sintomi);
* le crisi convulsive possono peggiorare o verificarsi più spesso;
* spasmi muscolari incontrollabili che coinvolgono la testa, il tronco e gli arti, difficoltà nel controllare i movimenti, ipercinesia (iperattività);
* alterazione del ritmo cardiaco (elettrocardiogramma);
* pancreatite;
* insufficienza del fegato, epatite;
* improvvisa diminuzione della funzionalità renale;
* eruzione cutanea che può manifestarsi con vescicole che appaiono come piccoli bersagli (macchie scure centrali circondate da un’area più chiara, con un anello scuro intorno al bordo) (*eritema multiforme)*, un'eruzione cutanea diffusa con vescicole e desquamazione della cute, in particolare intorno alla bocca, al naso, agli occhi ed ai genitali (*sindrome di Stevens-Johnson*) ed una forma più grave che causa desquamazione cutanea in più del 30% della superficie corporea (*necrolisi epidermica tossica*);
* rabdomiolisi (rottura del tessuto muscolare) e aumento della creatinfosfochinasi ematica ad essa associato. La prevalenza è significativamente più elevata nei pazienti giapponesi rispetto ai pazienti non giapponesi;
* andatura zoppicante o difficoltà a camminare;
* combinazione di febbre, rigidità muscolare, pressione sanguigna e battito cardiaco instabili, confusione, basso livello di coscienza (possono essere segni di un disturbo chiamato *sindrome neurolettica maligna*). La prevalenza è significativamente più elevata nei pazienti giapponesi rispetto ai pazienti non giapponesi.

**Molto raro:** può interessare fino a 1 persona su 10.000

* pensieri o sensazioni indesiderati ripetitivi o l’urgenza di fare qualcosa in maniera ripetitiva (disturbo ossessivo compulsivo).

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’[Allegato V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

**5. Come conservare Keppra**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo Scad.: e sul blister dopo EXP:.

La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

**6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

**Cosa contiene Keppra**

Il principio attivo è chiamato levetiracetam.

Ogni compressa di Keppra 250 mg contiene 250 mg di levetiracetam.

Ogni compressa di Keppra 500 mg contiene 500 mg di levetiracetam.

Ogni compressa di Keppra 750 mg contiene 750 mg di levetiracetam.

Ogni compressa di Keppra 1000 mg contiene 1000 mg di levetiracetam.

Gli altri componenti sono:

*Nucleo della compressa*: croscarmellosa sodica, macrogol 6000, silice colloidale anidra, magnesio stearato.

*Rivestimento*: alcol polivinilico parzialmente idrolizzato, titanio diossido (E171), macrogol 3350, talco, coloranti\*.

\* I coloranti sono:

250 mg compresse: indigotina lacca di alluminio (E132)

500 mg compresse: ossido di ferro giallo (E172)

750 mg compresse: giallo tramonto FCF lacca di alluminio (E110), ossido di ferro rosso (E172)

**Descrizione dell’aspetto di Keppra e contenuto della confezione**

Le compresse rivestite con film di Keppra 250 mg sono blu, di forma ovale di 13 mm, incise e con la scritta “ucb” e “250” impressa su un lato.

La linea di frattura serve solo per facilitare la rottura e migliorare la deglutizione e non per dividere la compressa in dosi uguali.

Le compresse rivestite con film di Keppra 500 mg sono gialle, di forma ovale di 16 mm, incise e con la scritta “ucb” e “500” impressa su un lato.

La linea di frattura serve solo per facilitare la rottura e migliorare la deglutizione e non per dividere la compressa in dosi uguali.

Le compresse rivestite con film di Keppra 750 mg sono arancioni, di forma ovale di 18 mm, incise e con la scritta “ucb” e “750” impressa su un lato.

La linea di frattura serve solo per facilitare la rottura e migliorare la deglutizione e non per dividere la compressa in dosi uguali.

Le compresse rivestite con film di Keppra 1000 mg sono bianche, di forma ovale di 19 mm, incise e con la scritta “ucb” e “1000” impressa su un lato.

La linea di frattura serve solo per facilitare la rottura e migliorare la deglutizione e non per dividere la compressa in dosi uguali.

Le compresse di Keppra sono confezionate in blister inseriti in scatole di cartone contenenti:

* 250 mg: 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100 compresse rivestite con film e confezioni multiple contenenti 200 (2 confezioni da 100) compresse rivestite con film.
* 500 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100, 120 compresse rivestite con film e confezioni multiple contenenti 200 (2 confezioni da 100) compresse rivestite con film.
* 750 mg: 20, 30, 50, 60, 80, 100 x 1, 100 compresse rivestite con film e confezioni multiple contenenti 200 (2 confezioni da 100) compresse rivestite con film.
* 1000 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100 compresse rivestite con film e confezioni multiple contenenti 200 (2 confezioni da 100) compresse rivestite con film.

Le confezioni da 100 x 1 compressa sono disponibili in blister di alluminio/PVC divisibile per dose unitaria. Tutte le altre confezioni sono disponibili nel blister di alluminio/PVC standard.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio**

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio: UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgio.

**Produttore:**

UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l’Alleud, Belgio

oppure Aesica Pharmaceuticals S.r.l., Via Praglia 15, I-10044 Pianezza, Italia.

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  UCB Pharma SA/NV  Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00 | **Lietuva**  UAB Medfiles  Tel: +370 5 246 16 40 |
| **България**  Ю СИ БИ България ЕООД  Teл.: + 359 (0) 2 962 30 49 | **Luxembourg/Luxemburg**  UCB Pharma SA/NV  Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00 |
| **Česká republika**  UCB s.r.o.  Tel: + 420 221 773 411 | **Magyarország**  UCB Magyarország Kft.  Tel.: + 36-(1) 391 0060 |
| **Danmark**  UCB Nordic A/S  Tlf.: + 45 / 32 46 24 00 | **Malta**  Pharmasud Ltd.  Tel: + 356 / 21 37 64 36 |
| **Deutschland**  UCB Pharma GmbH  Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848 | **Nederland**  UCB Pharma B.V.  Tel: + 31 / (0)76-573 11 40 |
| **Eesti**  OÜ Medfiles  Tel: +372 730 5415 | **Norge**  UCB Nordic A/S  Tlf: + 45 / 32 46 24 00 |
| **Ελλάδα**  UCB Α.Ε.  Τηλ: + 30 / 2109974000 | **Österreich**  UCB Pharma GmbH  Tel: + 43 (0)1 291 80 00 |
| **España**  UCB Pharma, S.A.  Tel: + 34 / 91 570 34 44 | **Polska**  UCB Pharma Sp. z o.o.  Tel.: + 48 22 696 99 20 |
| **France**  UCB Pharma S.A.  Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35 | **Portugal**  UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda  Tel: + 351 / 21 302 5300 |
| **Hrvatska**  Medis Adria d.o.o.  Tel: +385 (0) 1 230 34 46 | **România**  UCB Pharma Romania S.R.L.  Tel: + 40 21 300 29 04 |
| **Ireland**  UCB (Pharma) Ireland Ltd.  Tel: + 353 / (0)1-46 37 395 | **Slovenija**  Medis, d.o.o.  Tel: + 386 1 589 69 00 |
| **Ísland**  UCB Nordic A/S  Sími: + 45 / 32 46 24 00 | **Slovenská republika**  UCB s.r.o., organizačná zložka  Tel: + 421 (0) 2 5920 2020 |
| **Italia**  UCB Pharma S.p.A.  Tel: + 39 / 02 300 791 | **Suomi/Finland**  UCB Pharma Oy Finland  Puh/Tel: +358 9 2514 4221 |
| **Κύπρος**  Lifepharma (Z.A.M.) Ltd  Τηλ: + 357 22 34 74 40 | **Sverige**  UCB Nordic A/S  Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00 |
| **Latvija**  Medfiles SIA  Tel: +371 67 370 250 |  |

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato {mese/AAAA}.**

**Altre fonti d’informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea per i medicinali: https://www.ema.europa.eu.

**Foglio illustrativo: informazioni per il paziente**

**Keppra 100** **mg/mL soluzione orale**

Levetiracetam

**Legga attentamente questo foglio prima che lei o il suo bambino inizi a prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

**-** Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.

- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.

- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.

- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

**Contenuto di questo foglio:**

1. Cos’è Keppra e a cosa serve

2. Cosa deve sapere prima di prendere Keppra

3. Come prendere Keppra

4. Possibili effetti indesiderati

5. Come conservare Keppra

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

**1. Cos’è Keppra e a cosa serve**

Levetiracetam 100 mg/mL soluzione orale è un medicinale antiepilettico (un medicinale usato per trattare le crisi epilettiche).

Keppra è usato:

* da solo in adulti e adolescenti a partire dai 16 anni di età con epilessia di nuova diagnosi, per trattare una certa forma di epilessia. L’epilessia è una condizione in cui i pazienti hanno ripetuti attacchi (crisi). Levetiracetam è usato per la forma epilettica nella quale l’attacco iniziale colpisce solo una parte del cervello ma, successivamente, potrebbe estendersi ad aree più ampie di entrambi i lati del cervello (crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria). Levetiracetam le è stato prescritto dal medico per ridurre il numero di attacchi.
* come aggiunta ad altri medicinali antiepilettici per trattare:
* crisi ad esordio parziale, con o senza generalizzazione, in adulti, adolescenti, bambini e infanti a partire da 1 mese di età
* crisi miocloniche (brevi spasmi shock-simili di un muscolo o di un gruppo di muscoli) in adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età con epilessia mioclonica giovanile
* crisi tonico-cloniche generalizzate primarie (attacchi maggiori, inclusa perdita di coscienza) in adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età con epilessia generalizzata idiopatica (il tipo di epilessia che si ritiene abbia una causa genetica).

**2. Cosa deve sapere prima di prendere Keppra**

**Non prenda Keppra**

* Se è allergico al levetiracetam, derivati del pirrolidone o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

**Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima di prendere Keppra

* Se soffre di problemi renali segua le istruzioni del medico. Quest’ultimo può decidere se la dose deve essere corretta.
* Se osserva un rallentamento della crescita o uno sviluppo inaspettato della pubertà nel bambino, contatti il medico.
* Un numero limitato di persone in trattamento con antiepilettici come Keppra ha manifestato pensieri autolesionistici o idee suicide. Se ha qualsiasi sintomo di depressione e/o idee suicide, contatti il medico.
* Se lei o qualche familiare soffre di aritmia cardiaca (visibile all’elettrocardiogramma) o se ha una malattia e/o sta assumendo medicinali che possono causare battiti cardiaci irregolari o squilibri salini.

Informi il medico o il farmacista se uno dei seguenti effetti indesiderati peggiora o dura più di qualche giorno:

* Pensieri anormali, sensazione di irritabilità o reazioni più aggressive rispetto al solito, o se lei o la sua famiglia e gli amici notate la comparsa di cambiamenti importanti di umore o del comportamento.
* Aggravamento dell’epilessia:

Le crisi convulsive possono raramente peggiorare o verificarsi più spesso, principalmente durante il primo mese dopo l’inizio del trattamento o dell’aumento della dose.

In una forma molto rara di epilessia a esordio precoce (epilessia associata a mutazioni di SCN8A), che causa più tipi di crisi convulsive e perdita delle proprie capacità, potrebbe notare che le crisi convulsive rimangono presenti o peggiorano durante il trattamento.

Se manifesta uno qualsiasi di questi nuovi sintomi durante il trattamento con Keppra, consulti un medico il prima possibile.

**Bambini e adolescenti**

* Keppra da solo (monoterapia) non è indicato nei bambini e negli adolescenti sotto i 16 anni.

**Altri medicinali e Keppra**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non prenda macrogol (un medicinale usato come lassativo) per un’ora prima e per un’ora dopo aver preso levetiracetam perché potrebbe causare una perdita dell’effetto di quest’ultimo.

**Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza o se sta allattando, o pensa di poter essere in stato di gravidanza o se sta pianificando di avere un bambino informi il medico prima di prendere questo medicinale. Levetiracetam può essere usato durante la gravidanza, solo se, dopo attenta valutazione, ciò viene considerato necessario dal medico.

Non deve interrompere il suo trattamento senza averne discusso col medico.

Un rischio di difetti alla nascita per il feto non può essere completamente escluso. L’allattamento non è raccomandato durante il trattamento.

**Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Keppra può ridurre la capacità di guidare veicoli o di utilizzare strumenti o macchinari poiché può provocare sonnolenza. Questo è più probabile all’inizio del trattamento o dopo un incremento della dose. Non deve guidare o usare macchinari finché non ha verificato che la sua capacità di eseguire queste attività non è influenzata.

**Keppra contiene metile paraidrossibenzoato, propile paraidrossibenzoato e maltitolo**

Keppra soluzione orale contiene metile paraidrossibenzoato (E218) e propile paraidrossibenzoato (E216) che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Keppra soluzione orale contiene anche maltitolo. Se il medico le ha riscontrato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di assumere questa medicina.

**Keppra contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per mL, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

**3. Come prendere Keppra**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Keppra deve essere assunto due volte al giorno, una volta al mattino ed una volta alla sera, circa alla stessa ora ogni giorno.

Prenda la soluzione orale seguendo le istruzioni del medico.

***Monoterapia (a partire dai 16 anni di età)***

**Adulti (≥** **18 anni) e adolescenti (a partire dai 16 anni di età):**

Misuri la dose appropriata utilizzando la siringa da 10 mL inclusa nella confezione per pazienti di età pari e superiore a 4 anni.

Dose raccomandata: Keppra deve essere assunto due volte al giorno, in due dosi uguali, ciascuna delle quali compresa tra 5 mL (500 mg) e 15 mL (1500 mg).

Quando inizierà a prendere Keppra per la prima volta, il medico le prescriverà una **dose più bassa** per 2 settimane prima di darle la dose giornaliera più bassa.

***Terapia aggiuntiva***

**Dose per adulti e adolescenti (dai 12 ai 17 anni):**

Misuri la dose appropriata utilizzando la siringa da 10 mL inclusa nella confezione per pazienti di età pari e superiore a 4 anni.

Dose raccomandata: Keppra deve essere assunto due volte al giorno, in due dosi uguali, ciascuna delle quali compresa tra 5 mL (500 mg) e 15 mL (1500 mg).

**Dose per bambini di età pari e superiore a 6 mesi**

Il medico prescriverà la forma farmaceutica di Keppra più appropriata a seconda dell’età, del peso e della dose.

**Per bambini da 6 mesi a 4 anni,** misurare la dose appropriata utilizzando la siringa da **5 mL** inclusa nella confezione.

**Per bambini di età superiore a 4 anni,** misurare la dose appropriata utilizzando la siringa da **10 mL** inclusa nella confezione.

Dose raccomandata: Keppra deve essere assunto due volte al giorno, in due dosi uguali, ciascuna delle quali compresa tra 0,1 mL (10 mg) e 0,3 mL (30 mg) per kg di peso corporeo del bambino (vedere la tabella sotto per alcuni esempi di dosi).

**Dose per bambini di età pari e superiore a 6 mesi:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Peso | Dose iniziale: 0,1 mL/kg due volte al giorno | Dose massima: 0,3 mL/kg due volte al giorno |
| 6 kg | 0,6 mL due volte al giorno | 1,8 mL due volte al giorno |
| 8 kg | 0,8 mL due volte al giorno | 2,4 mL due volte al giorno |
| 10 kg | 1 mL due volte al giorno | 3 mL due volte al giorno |
| 15 kg | 1,5 mL due volte al giorno | 4,5 mL due volte al giorno |
| 20 kg | 2 mL due volte al giorno | 6 mL due volte al giorno |
| 25 kg | 2,5 mL due volte al giorno | 7,5 mL due volte al giorno |
| Da 50 kg | 5 mL due volte al giorno | 15 mL due volte al giorno |

**Dose per infanti (da 1 mese a meno di 6 mesi):**

**Per infanti da 1 mese a meno di 6 mesi,** misurare la dose appropriata utilizzando la siringa da **1 mL** inclusa nella confezione.

Dose raccomandata: Keppra deve essere assunto due volte al giorno, in due dosi uguali, ciascuna delle quali compresa tra 0,07 mL (7 mg) e 0,21 mL (21 mg) per kg di peso corporeo dell’infante (vedere la tabella sotto per alcuni esempi di dosi).

**Dose per infanti (da 1 mese a meno di 6 mesi):**

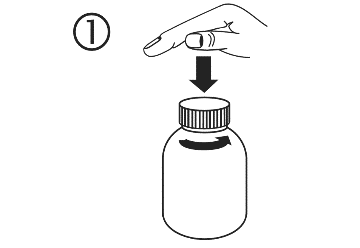
|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Peso | Dose iniziale: 0,07 mL/kg due volte al giorno | Dose massima: 0,21 mL/kg due volte al giorno |
| 4 kg | 0,3 mL due volte al giorno | 0,85 mL due volte al giorno |
| 5 kg | 0,35 mL due volte al giorno | 1,05 mL due volte al giorno |
| 6 kg | 0,45 mL due volte al giorno | 1,25 mL due volte al giorno |
| 7 kg | 0,5 mL due volte al giorno | 1,5 mL due volte al giorno |

**Modo di somministrazione:**

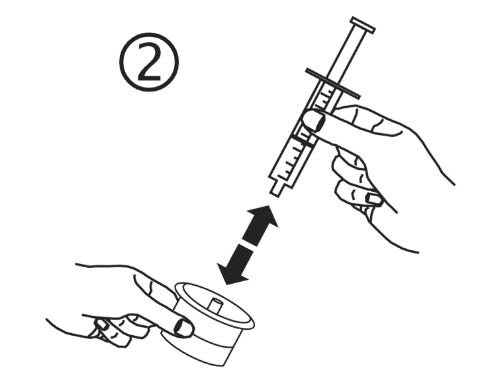
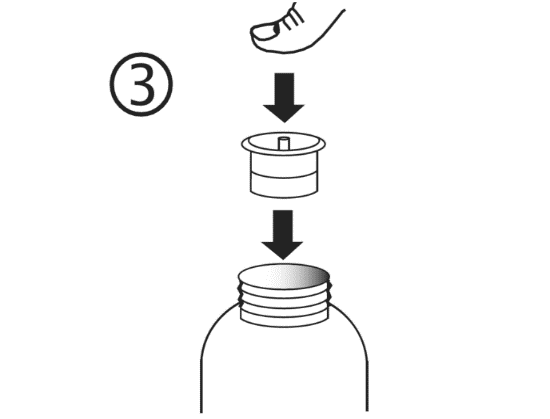
Dopo aver misurato la dose corretta con la siringa appropriata, Keppra soluzione orale può essere diluita in un bicchiere d’acqua o in un biberon. Keppra può essere assunto con o senza cibo. Dopo la somministrazione orale si potrebbe percepire il sapore amaro di levetiracetam.

Istruzioni su come utilizzare la siringa:

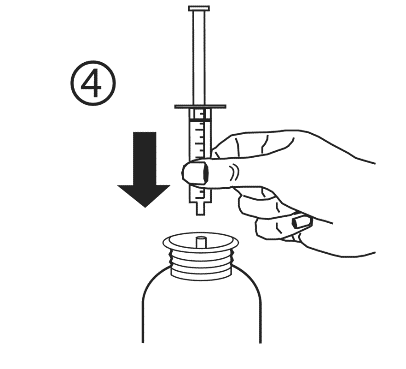
* Aprire il flacone: premere il tappo e girare in senso antiorario (figura 1).

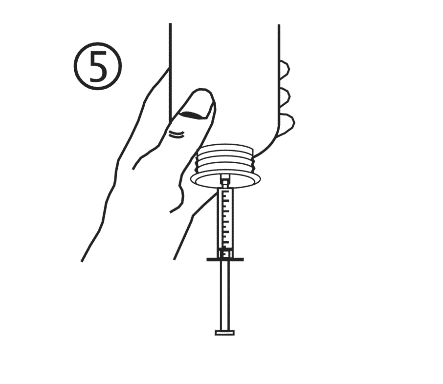


* Seguire questa procedura alla prima somministrazione di Keppra:
* Rimuovere l’adattatore dalla siringa per la somministrazione orale (figura 2).
* Inserire l’adattatore nella parte superiore del flacone (figura 3). Assicurarsi che sia ben fissato in posizione. Non è necessario rimuovere l’adattatore dopo l’uso.
* .

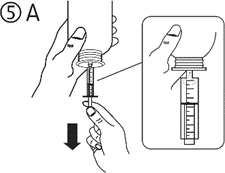
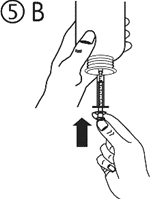
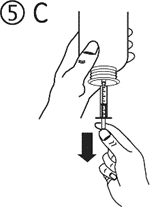


* Seguire questa procedura ad ogni somministrazione di Keppra:
* Inserire la siringa per la somministrazione orale nell’apertura dell’adattatore (figura 4).
* Capovolgere il flacone (figura 5).

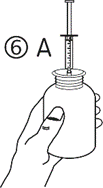
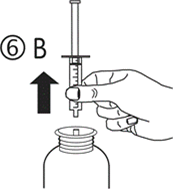




* Tenere in una mano il flacone capovolto mentre con l’altra mano si riempie la siringa per la somministrazione orale.
* Tirare lo stantuffo verso il basso per riempire la siringa per la somministrazione orale con una piccola quantità di soluzione (figura 5A).
* Quindi spingere lo stantuffo verso l’alto per eliminare eventuali bolle d’aria (figura 5B).
* Tirare lo stantuffo verso il basso fino alla tacca della siringa per la somministrazione orale corrispondente ai millilitri (mL) del dosaggio prescritto dal medico (figura 5C). Lo stantuffo potrebbe risalire lungo il cilindro della siringa al primo dosaggio. Pertanto, assicurarsi che lo stantuffo rimanga in posizione fin a quando la siringa dosatrice non viene estratta dal flacone.



* Girare il flacone all’insù (figura 6A). Togliere la siringa dall’adattatore (figura 6B).



* Versare il contenuto della siringa in un bicchiere d’acqua o in un biberon premendo lo stantuffo fino in fondo (figura 7).



* Bere l’intero contenuto del bicchiere/biberon.

A hand holding a syringe and a glass of water

Description automatically generated

* Chiudere il flacone con il tappo a vite di plastica (non occorre

rimuovere l’adattatore).

* Per pulire la siringa, risciacquarla solo con acqua fredda,

muovendo più volte lo stantuffo su e giù per prelevare ed espellere l'acqua, senza separare i due componenti. (figura 8).

* Conservare il flacone, la siringa per la somministrazione orale

e il foglio illustrativo all’interno della scatola.

**Durata del trattamento**:

* Keppra è usato come trattamento cronico. Il trattamento con Keppra deve durare tanto quanto le è stato prescritto dal medico.
* Non interrompa il trattamento senza il parere del medico poiché questo potrebbe aumentare il numero delle crisi.

**Se prende più Keppra di quanto deve:**

I possibili effetti indesiderati di un sovradosaggio di Keppra sono sonnolenza, agitazione, aggressività, diminuzione dell’attenzione, inibizione del respiro e coma.

Contatti il medico se ha assunto più Keppra di quanto avrebbe dovuto. Il medico stabilirà il miglior trattamento possibile per il sovradosaggio.

**Se dimentica di prendere Keppra:**

Contatti il medico se ha dimenticato di prendere una o più dosi.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

**Se interrompe il trattamento con Keppra:**

In caso di interruzione del trattamento Keppra deve essere interrotto gradualmente per evitare un aumento delle crisi.

Qualora il medico decidesse di interrompere il trattamento con Keppra, lui stesso le darà istruzioni riguardo la graduale sospensione di Keppra.

Se ha qualsiasi dubbio sull’uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

**4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

**Informi immediatamente il medico o si rechi al pronto soccorso più vicino, se avverte:**

* debolezza, sensazione di testa leggera o che gira o se ha difficoltà a respirare, poiché questi possono essere segni di una grave reazione allergica (anafilattica)
* gonfiore di viso, labbra, lingua e gola (edema di Quincke)
* sintomi simil-influenzali e eruzione cutanea sul viso seguita da eruzione cutanea estesa con febbre alta, aumento dei livelli degli enzimi del fegato osservati agli esami del sangue e aumento di un tipo di globuli bianchi del sangue (eosinofilia), ingrossamento dei linfonodi e coinvolgimento di altri organi (reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici [DRESS, *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*])
* sintomi come ridotto volume delle urine, stanchezza, nausea, vomito, confusione e gonfiore di gambe, caviglie o piedi, poiché questi possono essere segno di improvvisa diminuzione della funzionalità renale
* un'eruzione cutanea che può manifestarsi con vescicole che appaiono come piccoli bersagli (macchie scure centrali circondate da un’area più chiara, con un anello scuro intorno al bordo) (*eritema multiforme)*
* un'eruzione cutanea diffusa con vescicole e desquamazione della cute, in particolare intorno alla bocca, al naso, agli occhi ed ai genitali (*sindrome di Stevens-Johnson*)
* una forma più grave di eruzione cutanea che causa desquamazione cutanea in più del 30% della superficie corporea (*necrolisi epidermica tossica*)
* segni di gravi alterazioni mentali o se qualcuno intorno a lei nota segni di confusione, sonnolenza, amnesia (perdita di memoria), compromissione della memoria (smemoratezza), comportamento anormale o altri segni neurologici, inclusi movimenti involontari o incontrollati. Questi potrebbero essere sintomi di encefalopatia.

Gli effetti indesiderati più frequentemente riportati sono: rinofaringite, sonnolenza, mal di testa, stanchezza e capogiro. All’inizio del trattamento o quando la dose viene aumentata effetti indesiderati come la sonnolenza, la stanchezza e il capogiro possono essere più comuni. Questi effetti dovrebbero, in ogni caso, diminuire nel tempo.

**Molto comune:** può interessare più di 1 persona su 10

* nasofaringite;
* sonnolenza, cefalea.

**Comune:** può interessare fino a 1 persona su 10

* anoressia (perdita dell’appetito);
* depressione, ostilità o aggressività, ansia, insonnia, nervosismo o irritabilità;
* convulsione, disturbo dell’equilibrio, capogiro (sensazione di instabilità), letargia (mancanza di energia ed entusiasmo), tremore (tremori involontari);
* vertigine (sensazione di rotazione);
* tosse;
* dolore addominale, diarrea, dispepsia (indigestione), vomito, nausea;
* eruzione cutanea;
* astenia/stanchezza (sentirsi debole).

**Non comune:** può interessare fino a 1 persona su 100

* diminuzione del numero delle piastrine nel sangue, diminuzione del numero dei globuli bianchi nel sangue;
* perdita di peso, aumento di peso;
* tentato suicidio e idea suicida, disturbo mentale, comportamento anormale, allucinazioni, collera, confusione, attacco di panico, labilità affettiva/sbalzi d’umore, agitazione;
* amnesia (perdita di memoria), compromissione della memoria (smemoratezza), coordinazione anormale/atassia (alterazione della coordinazione motoria), parestesia (formicolio), alterazione dell’attenzione (perdita della concentrazione);
* diplopia (visione doppia), visione offuscata;
* valori elevati/anormali nell’esame della funzionalità del fegato;
* perdita di capelli, eczema, prurito;
* debolezza muscolare, mialgia (dolore muscolare);
* traumatismo.

**Raro:** può interessare fino a 1 persona su 1.000

* infezione;
* diminuzione del numero di tutti i tipi di cellule del sangue;
* reazioni allergiche gravi (DRESS, reazione anafilattica [reazione allergica grave ed importante], edema di Quincke [gonfiore di viso, labbra, lingua e gola]);
* diminuzione della concentrazione di sodio nel sangue;
* suicidio, disturbo della personalità (problemi comportamentali), alterazioni del pensiero (lentezza di pensiero, incapacità di concentrazione);
* delirium;
* encefalopatia (vedere la sottosezione “Informi immediatamente il medico” per una descrizione dettagliata dei sintomi);
* le crisi convulsive possono peggiorare o verificarsi più spesso;
* spasmi muscolari incontrollabili che coinvolgono la testa, il tronco e gli arti, difficoltà nel controllare i movimenti, ipercinesia (iperattività);
* alterazione del ritmo cardiaco (elettrocardiogramma);
* pancreatite;
* insufficienza del fegato, epatite;
* improvvisa diminuzione della funzionalità renale;
* eruzione cutanea che può manifestarsi con vescicole che appaiono come piccoli bersagli (macchie scure centrali circondate da un’area più chiara, con un anello scuro intorno al bordo) (*eritema multiforme)*, un'eruzione cutanea diffusa con vescicole e desquamazione della cute, in particolare intorno alla bocca, al naso, agli occhi ed ai genitali (*sindrome di Stevens-Johnson*) ed una forma più grave che causa desquamazione cutanea in più del 30% della superficie corporea (*necrolisi epidermica tossica*);
* rabdomiolisi (rottura del tessuto muscolare) e aumento della creatinfosfochinasi ematica ad essa associato. La prevalenza è significativamente più elevata nei pazienti giapponesi rispetto ai pazienti non giapponesi;
* andatura zoppicante o difficoltà a camminare;
* combinazione di febbre, rigidità muscolare, pressione sanguigna e battito cardiaco instabili, confusione, basso livello di coscienza (possono essere segni di un disturbo chiamato *sindrome neurolettica maligna*). La prevalenza è significativamente più elevata nei pazienti giapponesi rispetto ai pazienti non giapponesi.

**Molto raro:** può interessare fino a 1 persona su 10.000

* pensieri o sensazioni indesiderati ripetitivi o l’urgenza di fare qualcosa in maniera ripetitiva (disturbo ossessivo compulsivo).

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’[Allegato V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

**5. Come conservare Keppra**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone dopo Scad.:.

La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Non usare dopo 7 mesi dalla prima apertura del flacone.

Conservare nel flacone originale, per proteggere dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

**6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

**Cosa contiene Keppra**

Il principio attivo è chiamato levetiracetam. Ogni mL contiene 100 mg di levetiracetam.

Gli altri componenti sono: sodio citrato, acido citrico monoidrato, metile paraidrossibenzoato (E218), propile paraidrossibenzoato (E216), ammonio glicirrizato, glicerolo (E422), maltitolo liquido (E965), acesulfame potassico (E950), aroma uva, acqua depurata.

**Descrizione dell’aspetto di Keppra e contenuto della confezione**

Keppra 100 mg/mL soluzione orale è un liquido limpido.

Il flacone di vetro da 300 mL di Keppra (per bambini a partire dai 4 anni di età, adolescenti ed adulti) è confezionato in una scatola di cartone contenente una siringa per la somministrazione orale da 10 mL (graduata ogni 0,25 mL) ed un adattatore per la siringa.

Il flacone di vetro da 150 mL di Keppra (per infanti e bambini piccoli a partire dai 6 mesi fino a meno di 4 anni di età) è confezionato in una scatola di cartone contenente una siringa per la somministrazione orale da 5 mL (graduata ogni 0,1 mL da 0,3 mL a 5 mL e ogni 0,25 mL da 0,25 mL a 5 mL) ed un adattatore per la siringa.

Il flacone di vetro da 150 mL di Keppra (per infanti da 1 mese a meno di 6 mesi di età) è confezionato in una scatola di cartone contenente una siringa per la somministrazione orale da 1 mL (graduata ogni 0,05 mL) ed un adattatore per la siringa.

**Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio**

UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgio.

**Produttore**

NextPharma SAS, 17 Route de Meulan, F-78520 Limay, Francia.

oppure UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l’Alleud, Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  UCB Pharma SA/NV  Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00 | **Lietuva**  UAB Medfiles  Tel: +370 5 246 16 40 |
| **България**  Ю СИ БИ България ЕООД  Teл.: + 359 (0) 2 962 30 49 | **Luxembourg/Luxemburg**  UCB Pharma SA/NV  Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00 |
| **Česká republika**  UCB s.r.o.  Tel: + 420 221 773 411 | **Magyarország**  UCB Magyarország Kft.  Tel.: + 36-(1) 391 0060 |
| **Danmark**  UCB Nordic A/S  Tlf.: + 45 / 32 46 24 00 | **Malta**  Pharmasud Ltd.  Tel: + 356 / 21 37 64 36 |
| **Deutschland**  UCB Pharma GmbH  Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848 | **Nederland**  UCB Pharma B.V.  Tel: + 31 / (0)76-573 11 40 |
| **Eesti**  OÜ Medfiles  Tel: +372 730 5415 | **Norge**  UCB Nordic A/S  Tlf: + 45 / 32 46 24 00 |
| **Ελλάδα**  UCB Α.Ε.  Τηλ: + 30 / 2109974000 | **Österreich**  UCB Pharma GmbH  Tel: + 43 (0)1 291 80 00 |
| **España**  UCB Pharma, S.A.  Tel: + 34 / 91 570 34 44 | **Polska**  UCB Pharma Sp. z o.o.  Tel.: + 48 22 696 99 20 |
| **France**  UCB Pharma S.A.  Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35 | **Portugal**  UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda  Tel: + 351 / 21 302 5300 |
| **Hrvatska**  Medis Adria d.o.o.  Tel: +385 (0) 1 230 34 46 | **România**  UCB Pharma Romania S.R.L.  Tel: + 40 21 300 29 04 |
| **Ireland**  UCB (Pharma) Ireland Ltd.  Tel: + 353 / (0)1-46 37 395 | **Slovenija**  Medis, d.o.o.  Tel: + 386 1 589 69 00 |
| **Ísland**  UCB Nordic A/S  Sími: + 45 / 32 46 24 00 | **Slovenská republika**  UCB s.r.o., organizačná zložka  Tel: + 421 (0) 2 5920 2020 |
| **Italia**  UCB Pharma S.p.A.  Tel: + 39 / 02 300 791 | **Suomi/Finland**  UCB Pharma Oy Finland  Puh/Tel: +358 9 2514 4221 |
| **Κύπρος**  Lifepharma (Z.A.M.) Ltd  Τηλ: + 357 22 34 74 40 | **Sverige**  UCB Nordic A/S  Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00 |
| **Latvija**  Medfiles SIA  Tel: +371 67 370 250 |  |

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato {mese/AAAA}.**

**Altre fonti di informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea per i medicinali: https://www.ema.europa.eu.

**Foglio illustrativo: informazioni per il paziente**

**Keppra 100** **mg/mL concentrato per soluzione per infusione**

Levetiracetam

**Legga attentamente questo foglio prima che lei o il suo bambino inizi a prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

**-** Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.

- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.

- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.

- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

**Contenuto di questo foglio:**

1. Cos’è Keppra e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Keppra
3. Come usare Keppra
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Keppra
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

**1. Cos’è Keppra e a cosa serve**

Levetiracetam concentrato è un medicinale antiepilettico (un medicinale usato per trattare le crisi epilettiche).

Keppra è usato:

* da solo in adulti e adolescenti a partire dai 16 anni di età con epilessia di nuova diagnosi, per trattare una certa forma di epilessia. L’epilessia è una condizione in cui i pazienti hanno ripetuti attacchi (crisi). Levetiracetam è usato per la forma epilettica nella quale l’attacco iniziale colpisce solo una parte del cervello ma, successivamente, potrebbe estendersi ad aree più ampie di entrambi i lati del cervello (crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria). Levetiracetam le è stato prescritto dal medico per ridurre il numero di attacchi.
* come aggiunta ad altri medicinali antiepilettici per trattare:
* crisi ad esordio parziale, con o senza generalizzazione, in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 4 anni di età
* crisi miocloniche (brevi spasmi shock-simili di un muscolo o un gruppo di muscoli) in adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età con epilessia mioclonica giovanile
* crisi tonico-cloniche generalizzate primarie (attacchi maggiori, inclusa perdita di coscienza) in adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età con epilessia generalizzata idiopatica (il tipo di epilessia che si ritiene abbia una causa genetica).

Keppra concentrato per soluzione per infusione è una alternativa per i pazienti quando la somministrazione del medicinale antiepilettico orale Keppra non è temporaneamente possibile.

**2. Cosa deve sapere prima di usare Keppra**

**Non usi Keppra**

* Se è allergico al levetiracetam, derivati del pirrolidone o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

**Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima di usare Keppra

* Se soffre di problemi renali segua le istruzioni del medico. Quest’ultimo può decidere se la dose deve essere corretta.
* Se osserva un rallentamento della crescita o uno sviluppo inaspettato della pubertà nel bambino, contatti il medico.
* Un numero limitato di persone in trattamento con antiepilettici come Keppra ha manifestato pensieri autolesionistici o idee suicide. Se ha qualsiasi sintomo di depressione e/o idee suicide, contatti il medico.
* Se lei o qualche familiare soffre di aritmia cardiaca (visibile all’elettrocardiogramma) o se ha una malattia e/o sta assumendo medicinali che possono causare battiti cardiaci irregolari o squilibri salini.

Informi il medico o il farmacista se uno dei seguenti effetti indesiderati peggiora o dura più di qualche giorno:

* Pensieri anormali, sensazione di irritabilità o reazioni più aggressive rispetto al solito, o se lei o la sua famiglia e gli amici notate la comparsa di cambiamenti importanti di umore o del comportamento.
* Aggravamento dell’epilessia:

Le crisi convulsive possono raramente peggiorare o verificarsi più spesso, principalmente durante il primo mese dopo l’inizio del trattamento o dell’aumento della dose.

In una forma molto rara di epilessia a esordio precoce (epilessia associata a mutazioni di SCN8A), che causa più tipi di crisi convulsive e perdita delle proprie capacità, potrebbe notare che le crisi convulsive rimangono presenti o peggiorano durante il trattamento.

Se manifesta uno qualsiasi di questi nuovi sintomi durante il trattamento con Keppra, consulti un medico il prima possibile.

**Bambini e adolescenti**

* Keppra da solo (monoterapia) non è indicato in bambini e adolescenti sotto i 16 anni.

**Altri medicinali e Keppra**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non prenda macrogol (un medicinale usato come lassativo) per un’ora prima e per un’ora dopo aver preso levetiracetam perché potrebbe causare una perdita dell’effetto di quest’ultimo.

**Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza o sta allattando, o pensa di poter essere in stato di gravidanza o se sta pianificando di avere un bambino, chieda consiglio al suo medico prima di prendere questo medicinale. Levetiracetam può essere usato durante la gravidanza, solo se, dopo attenta valutazione, ciò viene considerato necessario dal medico.

Non deve interrompere il suo trattamento senza averne discusso col medico.

Un rischio di difetti alla nascita per il feto non può essere completamente escluso. L’allattamento non è raccomandato durante il trattamento.

**Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Keppra può ridurre la capacità di guidare veicoli o di utilizzare strumenti o macchinari poiché può provocare sonnolenza. Questo è più probabile all’inizio del trattamento o dopo un incremento della dose. Non deve guidare o usare macchinari finché non ha verificato che la sua capacità di eseguire queste attività non è influenzata.

**Keppra contiene sodio**

Una singola dose massima di Keppra concentrato contiene 2,5 mmol (oppure 57 mg) di sodio (0,8 mmol (o 19 mg) di sodio per flaconcino). Questo equivale a 2,85% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata di sodio per un adulto Questo deve essere tenuto in considerazione nei pazienti sottoposti a dieta iposodica.

**3. Come usare Keppra**

Un medico o un infermiere le somministreranno Keppra come infusione endovenosa.

Keppra deve essere somministrato due volte al giorno, una volta al mattino ed una volta alla sera, circa alla stessa ora ogni giorno.

La formulazione endovenosa è una alternativa alla somministrazione orale. Può passare dalle compresse rivestite con film o dalla soluzione orale alla formulazione endovenosa o viceversa direttamente senza adattamento della dose. La dose giornaliera totale e la frequenza di somministrazione rimangono identiche.

***Terapia aggiuntiva e monoterapia (a partire dai 16 anni di età)***

**Adulti (≥** **18 anni) e adolescenti (da 12 a 17 anni) con peso di 50 kg o superiore:**

Dose raccomandata: tra 1000 mg e 3000 mg al giorno.

Quando inizierà a prendere Keppra per la prima volta, il medico le prescriverà una **dose più bassa** per 2 settimane prima di darle la dose giornaliera più bassa.

**Dose per bambini (da 4 a 11 anni) e adolescenti (da 12 a 17 anni) con peso inferiore ai 50 kg:**

Dose raccomandata: tra 20 mg per kg di peso corporeo e 60 mg per kg di peso corporeo al giorno.

**Metodo e via di somministrazione:**

Keppra è per uso endovenoso.

La dose raccomandata deve essere diluita in almeno 100 mL di un diluente compatibile ed infusa nell’arco di 15 minuti.

Istruzioni più dettagliate per un uso appropriato di Keppra sono fornite, per i medici e gli infermieri, nel paragrafo 6.

**Durata del trattamento:**

* Non ci sono esperienze relative alla somministrazione endovenosa di levetiracetam per un periodo superiore ai 4 giorni.

**Se interrompe il trattamento con Keppra:**

In caso di interruzione del trattamento, come per ogni altro medicinale antiepilettico, Keppra deve essere interrotto gradualmente per evitare un aumento delle crisi. Qualora il medico decidesse di interrompere il trattamento con Keppra, lui stesso le darà istruzioni riguardo la graduale sospensione di Keppra.

Se ha qualsiasi dubbio sull’uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

**4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

**Informi immediatamente il medico o si rechi al pronto soccorso più vicino, se avverte:**

* debolezza, sensazione di testa leggera o che gira o se ha difficoltà a respirare, poiché questi possono essere segni di una grave reazione allergica (anafilattica)
* gonfiore di viso, labbra, lingua e gola (edema di Quincke)
* sintomi simil-influenzali e eruzione cutanea sul viso seguita da eruzione cutanea estesa con febbre alta, aumento dei livelli degli enzimi del fegato osservati agli esami del sangue e aumento di un tipo di globuli bianchi del sangue (eosinofilia), ingrossamento dei linfonodi e coinvolgimento di altri organi (reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici [DRESS, *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*])
* sintomi come ridotto volume delle urine, stanchezza, nausea, vomito, confusione e gonfiore di gambe, caviglie o piedi, poiché questi possono essere segno di improvvisa diminuzione della funzionalità renale
* un'eruzione cutanea che può manifestarsi con vescicole che appaiono come piccoli bersagli (macchie scure centrali circondate da un’area più chiara, con un anello scuro intorno al bordo) (*eritema multiforme)*
* un'eruzione cutanea diffusa con vescicole e desquamazione della cute, in particolare intorno alla bocca, al naso, agli occhi ed ai genitali (*sindrome di Stevens-Johnson*)
* una forma più grave di eruzione cutanea che causa desquamazione cutanea in più del 30% della superficie corporea (*necrolisi epidermica tossica*)
* segni di gravi alterazioni mentali o se qualcuno intorno a lei nota segni di confusione, sonnolenza, amnesia (perdita di memoria), compromissione della memoria (smemoratezza), comportamento anormale o altri segni neurologici, inclusi movimenti involontari o incontrollati. Questi potrebbero essere sintomi di encefalopatia.

Gli effetti indesiderati più frequentemente riportati sono: rinofaringite, sonnolenza, mal di testa, stanchezza e capogiro. All’inizio del trattamento o quando la dose viene aumentata effetti indesiderati come la sonnolenza, la stanchezza e il capogiro possono essere più comuni. Questi effetti dovrebbero, in ogni caso, diminuire nel tempo.

**Molto comune:** può interessare più di 1 persona su 10

* nasofaringite;
* sonnolenza, cefalea.

**Comune:** può interessare fino a 1 persona su 10

* anoressia (perdita dell’appetito);
* depressione, ostilità o aggressività, ansia, insonnia, nervosismo o irritabilità;
* convulsioni, disturbi dell’equilibrio, capogiro (sensazione di instabilità), letargia (mancanza di energia ed entusiasmo), tremore (tremori involontari);
* vertigine (sensazione di rotazione);
* tosse;
* dolore addominale, diarrea, dispepsia (indigestione), vomito, nausea;
* eruzione cutanea;
* astenia/stanchezza (sentirsi debole).

**Non comune:** può interessare fino a 1 persona su 100

* diminuzione del numero delle piastrine nel sangue, diminuzione del numero dei globuli bianchi nel sangue;
* perdita di peso, aumento di peso;
* tentato suicidio e idea suicida, disturbo mentale, comportamento anormale, allucinazioni, collera, confusione, attacco di panico, labilità affettiva/sbalzi d’umore, agitazione;
* amnesia (perdita di memoria), compromissione della memoria (smemoratezza), coordinazione anormale/atassia (alterazione della coordinazione motoria), parestesia (formicolio), alterazione dell’attenzione (perdita della concentrazione);
* diplopia (visione doppia), visione offuscata;
* valori elevati/anormali nell’esame della funzionalità del fegato;
* perdita di capelli, eczema, prurito;
* debolezza muscolare, mialgia (dolore muscolare);
* traumatismo.

**Raro:** può interessare fino a 1 persona su 1.000

* infezione;
* diminuzione del numero di tutti i tipi di cellule del sangue;
* reazioni allergiche gravi (DRESS, reazione anafilattica [reazione allergica grave ed importante], edema di Quincke [gonfiore di viso, labbra, lingua e gola]);
* diminuzione della concentrazione di sodio nel sangue;
* suicidio, disturbo della personalità (problemi comportamentali), alterazioni del pensiero (lentezza di pensiero, incapacità di concentrazione);
* delirium;
* encefalopatia (vedere la sottosezione “Informi immediatamente il medico” per una descrizione dettagliata dei sintomi);
* le crisi convulsive possono peggiorare o verificarsi più spesso;
* spasmi muscolari incontrollabili che coinvolgono la testa, il tronco e gli arti, difficoltà nel controllare i movimenti, ipercinesia (iperattività);
* alterazione del ritmo cardiaco (elettrocardiogramma);
* pancreatite;
* insufficienza del fegato, epatite;
* improvvisa diminuzione della funzionalità renale;
* eruzione cutanea che può manifestarsi con vescicole che appaiono come piccoli bersagli (macchie scure centrali circondate da un’area più chiara, con un anello scuro intorno al bordo) (*eritema multiforme)*, un'eruzione cutanea diffusa con vescicole e desquamazione della cute, in particolare intorno alla bocca, al naso, agli occhi ed ai genitali (*sindrome di Stevens-Johnson*) ed una forma più grave che causa desquamazione cutanea in più del 30% della superficie corporea (*necrolisi epidermica tossica*);
* rabdomiolisi (rottura del tessuto muscolare) e aumento della creatinfosfochinasi ematica ad essa associato. La prevalenza è significativamente più elevata nei pazienti giapponesi rispetto ai pazienti non giapponesi;
* andatura zoppicante o difficoltà a camminare;
* combinazione di febbre, rigidità muscolare, pressione sanguigna e battito cardiaco instabili, confusione, basso livello di coscienza (possono essere segni di un disturbo chiamato *sindrome neurolettica maligna*). La prevalenza è significativamente più elevata nei pazienti giapponesi rispetto ai pazienti non giapponesi.

**Molto raro:** può interessare fino a 1 persona su 10.000

* pensieri o sensazioni indesiderati ripetitivi o l’urgenza di fare qualcosa in maniera ripetitiva (disturbo ossessivo compulsivo).

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’[Allegato V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

**5. Come conservare Keppra**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flaconcino e sull’astuccio dopo Scad.:

La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

**6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

**Cosa contiene Keppra**

Il principio attivo è chiamato levetiracetam. Ogni mL contiene 100 mg di levetiracetam.

Gli altri componenti sono: sodio acetato, acido acetico glaciale, sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

**Descrizione dell’aspetto di Keppra e contenuto della confezione**

Keppra concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile) è un liquido limpido, incolore.

Keppra concentrato per soluzione per infusione è confezionato in una scatola di cartone contenente 10 flaconcini da 5 mL.

**Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio**

UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgio.

**Produttore**

UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l’Alleud, Belgio

oppure Aesica Pharmaceuticals S.r.l., Via Praglia, 15, I-10044 Pianezza, Italia.

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  UCB Pharma SA/NV  Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00 | **Lietuva**  UAB Medfiles  Tel: +370 5 246 16 40 |
| **България**  Ю СИ БИ България ЕООД  Teл.: + 359 (0) 2 962 30 49 | **Luxembourg/Luxemburg**  UCB Pharma SA/NV  Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00 |
| **Česká republika**  UCB s.r.o.  Tel: + 420 221 773 411 | **Magyarország**  UCB Magyarország Kft.  Tel.: + 36-(1) 391 0060 |
| **Danmark**  UCB Nordic A/S  Tlf.: + 45 / 32 46 24 00 | **Malta**  Pharmasud Ltd.  Tel: + 356 / 21 37 64 36 |
| **Deutschland**  UCB Pharma GmbH  Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848 | **Nederland**  UCB Pharma B.V.  Tel: + 31 / (0)76-573 11 40 |
| **Eesti**  OÜ Medfiles  Tel: +372 730 5415 | **Norge**  UCB Nordic A/S  Tlf: + 45 / 32 46 24 00 |
| **Ελλάδα**  UCB Α.Ε.  Τηλ: + 30 / 2109974000 | **Österreich**  UCB Pharma GmbH  Tel: + 43 (0)1 291 80 00 |
| **España**  UCB Pharma, S.A.  Tel: + 34 / 91 570 34 44 | **Polska**  UCB Pharma Sp. z o.o.  Tel.: + 48 22 696 99 20 |
| **France**  UCB Pharma S.A.  Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35 | **Portugal**  UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda  Tel: + 351 / 21 302 5300 |
| **Hrvatska**  Medis Adria d.o.o.  Tel: +385 (0) 1 230 34 46 | **România**  UCB Pharma Romania S.R.L.  Tel: + 40 21 300 29 04 |
| **Ireland**  UCB (Pharma) Ireland Ltd.  Tel: + 353 / (0)1-46 37 395 | **Slovenija**  Medis, d.o.o.  Tel: + 386 1 589 69 00 |
| **Ísland**  UCB Nordic A/S  Sími: + 45 / 32 46 24 00 | **Slovenská republika**  UCB s.r.o., organizačná zložka  Tel: + 421 (0) 2 5920 2020 |
| **Italia**  UCB Pharma S.p.A.  Tel: + 39 / 02 300 791 | **Suomi/Finland**  UCB Pharma Oy Finland  Puh/Tel: +358 9 2514 4221 |
| **Κύπρος**  Lifepharma (Z.A.M.) Ltd  Τηλ: + 357 22 34 74 40 | **Sverige**  UCB Nordic A/S  Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00 |
| **Latvija**  Medfiles SIA  Tel: +371 67 370 250 |  |

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato {mese/AAAA}.**

**Altre fonti di informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea per i medicinali: https://www.ema.europa.eu.

---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:**

Le istruzioni per un uso corretto di Keppra sono fornite nel paragrafo 3.

Un flaconcino di Keppra concentrato contiene 500 mg di levetiracetam (5 mL di concentrato da 100 mg/mL). Vedere la tabella 1 per la preparazione e la somministrazione raccomandata di Keppra concentrato per raggiungere una dose giornaliera totale di 500 mg, 1000 mg, 2000 mg o 3000 mg divisa in due dosi.

Tabella 1. Preparazione e somministrazione di Keppra concentrato.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Dose** | **Volume prelevato** | **Volume di diluente** | **Tempo di infusione** | **Frequenza di somministrazione** | **Dose giornaliera totale** |
| 250 mg | 2.5 mL (mezzo flaconcino da 5 mL) | 100 mL | 15 minuti | Due volte al giorno | 500 mg/die |
| 500 mg | 5 mL (un flaconcino da 5 mL) | 100 mL | 15 minuti | Due volte al giorno | 1000 mg/die |
| 1000 mg | 10 mL (due flaconcini da 5 mL) | 100 mL | 15 minuti | Due volte al giorno | 2000 mg/die |
| 1500 mg | 15 mL (tre flaconcini da 5 mL) | 100 mL | 15 minuti | Due volte al giorno | 3000 mg/die |

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

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

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

Diluenti:

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