

## **ALLEGATO 1**

### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/mL soluzione orale

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni mL contiene 100 mg di levetiracetam

### Eccipienti con effetti noti:

Ogni mL contiene 1.5 mg di metile paraidrossibenzoato (E218), 0.15 mg di propile paraidrossibenzoato (E216), 290 mg di maltitolo liquido (E965), 3,26 mg di propilene glicole (E1520) e 0.25 mg di sodio.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione orale.

Soluzione chiara, di colore marrone - lievemente giallognola.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

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

Levetiracetam Actavis Group 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 funzione renale (vedere "Compromissione renale" più sotto).

##### *Compromissione renale*

La dose giornaliera deve essere personalizzata in base alla funzione 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:

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

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

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

Aggiustamento della dose per pazienti adulti e adolescenti di peso superiore a 50 kg con funzione renale alterata:

| Gruppo                       | Clearance della creatinina<br>(mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | Dose e numero di somministrazioni               |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Normale                      | ≥ 80                                                        | da 500 a 1500 mg due volte al dì                |
| Lieve                        | 50-79                                                       | da 500 a 1000 mg due volte al dì                |
| Moderato                     | 30-49                                                       | da 250 a 750 mg due volte al dì                 |
| Grave                        | < 30                                                        | da 250 a 500 mg due volte al dì                 |
| Pazienti con nefropatia allo | -                                                           | da 500 a 1000 mg una volta al dì <sup>(2)</sup> |

stadio terminale (ESRD)

sottoposti a dialisi <sup>(1)</sup>

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

<sup>(2)</sup> 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 funzione renale dal momento che la clearance del levetiracetam è correlata alla funzione renale.

Questa raccomandazione si basa su uno studio eseguito con pazienti adulti con compromissione renale.

Nei giovani adolescenti, nei bambini e negli infanti, la CL<sub>Cr</sub>, in mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, può essere stimata dalla determinazione della creatinina sierica (in mg/dL) utilizzando la seguente formula (formula di Schwartz):

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

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

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

| Gruppo                                                                    | Clearance della creatinina (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ) | Dose e numero di somministrazioni <sup>(1)</sup>                              |                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                           |                                                         | 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 <sup>(2) (4)</sup> | Da 10 a 20 mg/kg (da 0,10 a 0,20 mL/kg) una volta al giorno <sup>(3) (5)</sup> |

<sup>(1)</sup> Levetiracetam Actavis Group 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.

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

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

<sup>(4)</sup> Dopo la dialisi, si raccomanda una dose supplementare da 3,5 a 7 mg/kg (da 0,035 a 0,07 mL/kg).

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

*Insufficienza epatica*

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

### Popolazione pediatrica

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

La soluzione orale è la formulazione preferibile per l'uso negli infanti e bambini al di sotto dei 6 anni di età. Inoltre, i dosaggi disponibili delle compresse non sono appropriati per il trattamento iniziale nei bambini di peso inferiore a 25 kg, per i pazienti incapaci di deglutire compresse o per la somministrazione di dosi al di sotto di 250 mg. In tutti i casi sopra citati deve essere usata Levetiracetam soluzione orale.

### *Monoterapia*

La sicurezza e l'efficacia di levetiracetam somministrato in monoterapia a bambini 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 ( $\geq 18$  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 ( $\geq 18$  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:<br>10 mg/kg due volte al giorno | Dose massima:<br>30 mg/kg due volte al giorno |
|-------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 6 kg <sup>(1)</sup>     | 60 mg (0,6 mL) due volte al giorno             | 180 mg (1,8 mL) due volte al giorno           |
| 10 kg <sup>(1)</sup>    | 100 mg (1 mL) due volte al giorno              | 300 mg (3 mL) due volte al giorno             |
| 15 kg <sup>(1)</sup>    | 150 mg (1,5 mL) due volte al giorno            | 450 mg (4,5 mL) due volte al giorno           |
| 20 kg <sup>(1)</sup>    | 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 <sup>(2)</sup> | 500 mg due volte al giorno                     | 1500 mg due volte al giorno                   |

<sup>(1)</sup> I bambini del peso di 25 kg o inferiore devono preferibilmente iniziare il trattamento con Levetiracetam Actavis Group 100 mg/mL soluzione orale.

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

#### *Terapia aggiuntiva per infanti di età 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 incrementata 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 10 mg/kg due volte al giorno ogni 2 settimane.

Deve essere usata la dose efficace più bassa.

Gli infanti devono iniziare il trattamento con Levetiracetam Actavis Group 100mg/mL soluzione orale.

Le raccomandazioni della dose per gli infanti di età compresa tra 1 mese a meno di 6 mesi:

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

Tre presentazioni sono disponibili:

- Un flacone da 300 mL con una siringa per uso orale da 10 mL (contenente fino a 1000 mg di levetiracetam), graduata ogni 0,25 mL (corrispondenti a 25 mg). Questa presentazione deve essere prescritta ai bambini di 4 anni o di età superiore, agli adolescenti e agli adulti.
- Un flacone da 300 mL con una siringa per uso orale da 3 mL (contenente fino a 300 mg di levetiracetam), graduata ogni 0,1 mL (corrispondenti a 10 mg). Al fine di assicurare l'accuratezza della dose, questa presentazione deve essere prescritta agli infanti ed ai bambini piccoli da 6 mesi a meno di 4 anni di età.
- Un flacone da 300 mL con una siringa per uso orale da 1 mL (contenente fino a 100 mg di levetiracetam), graduata ogni 0,05 mL (corrispondenti a 5 mg). Al fine di assicurare l'accuratezza della dose, 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 funzione epatica gravemente compromessa si raccomanda di valutare la funzione 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 paradossale è stato segnalato principalmente entro il primo mese dopo l'inizio di levetiracetam o l'aumento della dose ed è risultato reversibile dopo l'interruzione del farmaco o la riduzione della dose. I pazienti devono essere avvertiti della necessità di consultare immediatamente il proprio medico in caso di aggravamento dell'epilessia. 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

Metil paraidrossibenzoato (E218) e propil paraidrossibenzoato (E216)

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/mL soluzione orale contiene metil paraidrossibenzoato (E218) e propil paraidrossibenzoato (E216) che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Maltitolo liquido

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/mL soluzione orale contiene inoltre maltitolo liquido. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

Propilene glicole (E1520)

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/mL soluzione orale contiene 3,26 mg di propilene glicole (E1520) in ogni mL.

La co-somministrazione con qualsiasi substrato dell'alcol deidrogenasi come etanolo può indurre gravi effetti avversi nei neonati.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per mL, cioè è 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.

### Metotressato

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

### Contraccettivi orali e altre interazioni farmacocinetiche

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

concomitante di digossina, contraccettivi orali e warfarin non ha influenzato la farmacocinetica di levetiracetam.

### Lassativi

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

### Cibo e alcool

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

Non sono disponibili dati sulle interazioni di levetiracetam con alcool.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### 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 1800, in più di 1500 delle quali l'esposizione si è verificata durante il 1° trimestre) non suggeriscono un aumento del rischio di malformazioni congenite maggiori. Sono disponibili evidenze limitate sullo sviluppo neurologico di bambini esposti *in utero* a levetiracetam in monoterapia. I dati derivanti da due studi di registro osservazionali basati su popolazioni, condotti su una serie di dati sostanzialmente identica proveniente dai Paesi nordici e comprendente oltre 1 000 bambini nati da donne con epilessia esposti a levetiracetam in monoterapia durante la gravidanza, non suggeriscono un aumento del rischio di disturbi dello spettro autistico o di disabilità intellettiva rispetto ai bambini nati da donne con epilessia non esposti *in utero* a un farmaco antiepilettico. Il tempo di follow-up medio dei bambini nel gruppo levetiracetam è stato inferiore rispetto al gruppo di bambini non esposti a farmaco antiepilettico (ossia 4,4 anni rispetto ai 6,8 anni in uno degli studi).

Levetiracetam può essere usato durante la gravidanza, se, dopo attenta valutazione, ciò viene considerato clinicamente necessario. In tal caso, si raccomanda la più bassa dose efficace. Le alterazioni fisiologiche associate con la gravidanza possono influenzare le concentrazioni plasmatiche di levetiracetam. Durante la gravidanza, è stata osservata una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di levetiracetam. Questa riduzione è più pronunciata durante il terzo trimestre (fino al 60% della concentrazione basale prima della gravidanza). Le donne in gravidanza trattate con levetiracetam devono essere accuratamente seguite dal punto di vista clinico.

### Allattamento

Levetiracetam è escreto nel latte materno umano. Pertanto, l'allattamento con latte materno non è raccomandato. Tuttavia, se il trattamento con levetiracetam si rendesse necessario durante

l'allattamento, il rapporto rischio/beneficio del trattamento deve essere valutato, tenendo in considerazione l'importanza dell'allattamento con latte materno.

### Fertilità

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

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

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

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

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

### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate nel corso di studi clinici (adulti, adolescenti, bambini ed infanti di età superiore ad 1 mese) e nell'esperienza post-marketing sono elencate nella seguente tabella in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità e la loro frequenza è così definita: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) e molto raro ( $< 1/10000$ );

| <u>Classificazione per sistemi ed organi (MedDRA)</u> | <u>Categoria di frequenza</u> |               |                             |                                           |                   |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------|-----------------------------|-------------------------------------------|-------------------|
|                                                       | <u>Molto comune</u>           | <u>Comune</u> | <u>Non comune</u>           | <u>Raro</u>                               | <u>Molto raro</u> |
| <u>Infezioni ed infestazioni</u>                      | Rinofaringite                 |               |                             | Infezione                                 |                   |
| <u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u>         |                               |               | Trombocitopenia, leucopenia | Pancitopenia, neutropenia, agranulocitosi |                   |
| <u>Disturbi del sistema</u>                           |                               |               |                             | Reazione a farmaco con eosinofilia e      |                   |

| <u>Classificazione per sistemi ed organi (MedDRA)</u> | <u>Categoria di frequenza</u> |                                                                              |                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                    |                                              |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
|                                                       | <u>Molto comune</u>           | <u>Comune</u>                                                                | <u>Non comune</u>                                                                                                                                                                  | <u>Raro</u>                                                                                                                                                        | <u>Molto raro</u>                            |
| <u>immunitario</u>                                    |                               |                                                                              |                                                                                                                                                                                    | sintomi sistemici (DRESS) <sup>(1)</sup> , ipersensibilità (incluso angioedema e anafilassi)                                                                       |                                              |
| <u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u>    |                               | Anoressia                                                                    | Perdita di peso, aumento di peso                                                                                                                                                   | Iponatremia                                                                                                                                                        |                                              |
| <u>Disturbi psichiatrici</u>                          |                               | Depressione, ostilità/aggressività, ansia, insonnia, nervosismo/irritabilità | Tentato suicidioidea suicidadisturbo psicotico comportamento anormale, allucinazionicollera stato confusionale attacco di panico, labilità emotiva/cambiamenti d'umore, agitazione | Suicidio riuscito disturbo della personalità, pensiero anormale, delirium                                                                                          | Disturbo ossessivo compulsivo <sup>(2)</sup> |
| <u>Patologie del sistema nervoso</u>                  | Sonnolenza, cefalea           | Convulsione, disturbo dell'equilibrio, capogiro, letargia, tremore           | Amnesia, deterioramento della memoria, coordinazione anormale/atassia, parestesiaalterazione dell'attenzione                                                                       | Coreoatetosi, discinesia, ipercinesia, alterazione dell'andatura, encefalopatia, aggravamento delle crisi convulsive, sindrome neurolettica maligna <sup>(3)</sup> |                                              |
| <u>Patologie dell'occhio</u>                          |                               |                                                                              | Diplopia, visione offuscata                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                    |                                              |
| <u>Patologie dell'orecchio e del labirinto</u>        |                               | Vertigine                                                                    |                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                    |                                              |

| <u>Classificazione per sistemi ed organi (MedDRA)</u>                           | <u>Categoria di frequenza</u> |                                                       |                                          |                                                                           |                   |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------|
|                                                                                 | <u>Molto comune</u>           | <u>Comune</u>                                         | <u>Non comune</u>                        | <u>Raro</u>                                                               | <u>Molto raro</u> |
| <u>Patologie cardiache</u>                                                      |                               |                                                       |                                          | QT prolungato all'elettrocardiogramma                                     |                   |
| <u>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</u>                        |                               | Tosse                                                 |                                          |                                                                           |                   |
| <u>Patologie gastrointestinali</u>                                              |                               | Dolore addominale, diarrea, dispepsia, vomito, nausea |                                          | Pancreatite                                                               |                   |
| <u>Patologie epatobiliari</u>                                                   |                               |                                                       | Test della funzionalità epatica anormali | Insufficienza epaticaepatite                                              |                   |
| <u>Patologie renali e urinarie</u>                                              |                               |                                                       |                                          | Lesione renale acuta                                                      |                   |
| <u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u>                          |                               | Eruzione cutanea                                      | Alopeciaeczema, prurito                  | Necrolisi epidermica tossicasindrome di Stevens-Johnsoneritema multiforme |                   |
| <u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</u>        |                               |                                                       | Debolezza muscolare, mialgia             | Rabdomiolisi e creatinfosfochinasi ematica aumentata <sup>(3)</sup>       |                   |
| <u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u> |                               | Astenia/stanchezza                                    |                                          |                                                                           |                   |
| <u>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni</u>                               |                               |                                                       | Traumatismo                              |                                                                           |                   |

| <u>Classificazione per sistemi ed organi (MedDRA)</u> | <u>Categoria di frequenza</u> |               |                   |             |                   |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------|-------------------|-------------|-------------------|
|                                                       | <u>Molto comune</u>           | <u>Comune</u> | <u>Non comune</u> | <u>Raro</u> | <u>Molto raro</u> |
| <u>da procedura</u>                                   |                               |               |                   |             |                   |
|                                                       |                               |               |                   |             |                   |

<sup>(1)</sup> Vedere il paragrafo “Descrizione di reazioni avverse selezionate”.

<sup>(2)</sup> 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.

<sup>(3)</sup> 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, linfadenopatie, 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 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 (60) di questi pazienti sono stati trattati con levetiracetam in studi controllati con placebo. In pazienti di età compresa tra 4 e 16 anni, un totale di 645 pazienti è stato trattato con levetiracetam in studi controllati con placebo ed in studi di estensione in aperto. 233 di questi pazienti sono stati trattati con levetiracetam in studi controllati con placebo. In entrambi questi intervalli di età pediatrica, questi dati sono integrati con l’esperienza post marketing relativa all’uso di levetiracetam.

Inoltre, 101 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 avverso 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%), cambiamenti di umore (comune, 2,1%), labilità emotiva (comune, 1,7%), aggressività (comune,

8,2%), comportamento anormale (comune, 5,6%) e letargia (comune, 3,9%). In infanti e bambini di età compresa tra 1 mese e meno di 4 anni, sono state riportate più frequentemente che in altri gruppi di età o nel profilo di sicurezza complessivo irritabilità (molto comune, 11,7%) e coordinazione anormale (comune, 3,3%).

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta **tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**.

### **4.9 Sovradosaggio**

#### Sintomi

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

#### Trattamento del sovradosaggio

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 pirrolidionico (S-enantiomero dell' $\alpha$ -etil-2-oxo-1-pirrolidin acetamide), non correlato chimicamente con sostanze ad attività antiepilettica esistenti.

#### Meccanismo d'azione

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

Studi *in vitro* dimostrano che levetiracetam agisce sui livelli intraneuronali di  $Ca^{2+}$  attraverso la parziale inibizione delle correnti di  $Ca^{2+}$  di tipo N e riducendo il rilascio di  $Ca^{2+}$  dai siti intraneuronali di deposito. In aggiunta inverte parzialmente la riduzione, indotta da zinco e  $\beta$ -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 1000 mg, 2000 mg o 3000 mg/die, suddivise in 2 somministrazioni, per una durata di trattamento fino a 18 settimane. In una analisi globale, la percentuale di pazienti che ha ottenuto una riduzione della frequenza delle crisi ad esordio parziale per settimana, nel periodo di trattamento a dose stabile (12/14 settimane), uguale o superiore al 50% rispetto al basale, è stata di 27,7%, 31,6% e 41,3% dei pazienti trattati rispettivamente con 1000, 2000 o 3000 mg di levetiracetam e di 12,6% per i pazienti trattati con placebo.

### Popolazione pediatrica

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

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

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

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

lungo termine, l'8,6% dei pazienti è stato libero da crisi per almeno 6 mesi e il 7,8% è stato libero da crisi per almeno 1 anno.

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

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

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

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

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

*Terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi miocloniche in adulti 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 3000 mg/die per adulti e adolescenti oppure di 60 mg/kg/die per i bambini, somministrata in due dosi separate.

Il 72,2% dei pazienti trattati con levetiracetam e il 45,2% dei pazienti trattati con placebo ha avuto una riduzione della frequenza delle crisi PGTC per settimana uguale o superiore al 50%. A seguito del trattamento continuato a lungo termine, il 47,4% dei pazienti è 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 somministrazione orale. La biodisponibilità orale è prossima al 100%.

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

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

#### Distribuzione

Non sono disponibili dati sulla distribuzione tissutale nell'uomo.

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

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

#### Biotrasformazione

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

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

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

*In vitro*, levetiracetam ed il suo metabolita primario hanno mostrato di non inibire le attività delle principali isoforme del citocromo P<sub>450</sub> epatico umano (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 1A2), della glucuronil transferasi (UGT1A1 e UGT1A6) e dell'epossido idrossilasi. Inoltre, levetiracetam non influenza la glucuronidazione *in vitro* dell'acido valproico.

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

## Eliminazione

L'emivita plasmatica negli adulti è di  $7 \pm 1$  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 funzione renale in questa popolazione (vedere paragrafo 4.2).

## Compromissione renale

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

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

## Insufficienza epatica

In soggetti con insufficienza epatica lieve e moderata non è stata rilevata una significativa modificazione della clearance del levetiracetam. Nella maggioranza dei soggetti con insufficienza 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 a somministrazione orale per dosi ripetute (da 20 a 60 mg/kg/die) a bambini epilettici (da 4 a 12 anni), il levetiracetam è stato rapidamente assorbito. Il picco di concentrazione plasmatica è stato osservato da 0,5 a 1,0 ore dopo la dose. Sono stati osservati aumenti lineari e proporzionali alla dose per il picco delle concentrazioni plasmatiche e per l'area sotto la curva. L'emivita di eliminazione è risultata pari a circa 5 ore. La clearance corporea apparente è stata di 1,1 mL/min/kg.

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

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

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

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

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

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

Uno studio sullo sviluppo peri- e post-natale è stato condotto su ratti con dosi di levetiracetam di 70, 350, 1800 mg/kg/die. Il NOAEL è stato ≥ 1800 mg/kg/die per le femmine F0 e per la generazione F1 per quanto riguarda la sopravvivenza, la crescita e lo sviluppo fino allo svezzamento (6 volte la MRHD in base ai mg/m<sup>2</sup>).

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

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

## **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio citrato  
Acido citrico monoidrato  
Metile paraidrossibenzoato (E218)  
Propile paraidrossibenzoato (E216)  
Ammonio glicirrizato  
Glicerina  
Glicerolo (E422)  
Maltitolo liquido (E965)  
Acesulfame potassico (E950)  
Aroma uva (contiene glicole propilenico)  
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**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

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

Flacone di vetro ambrato da 300 mL (tipo III), con una chiusura di color bianco a prova di bambino (polipropilene) in un astuccio di cartone contenente anche una siringa graduata da 3 mL per somministrazione orale (polipropilene, polietilene) e un adattatore per la siringa (polietilene).

Flacone di vetro ambrato da 300 mL (tipo III), con una chiusura di color bianco a prova di bambino (polipropilene) in un astuccio di cartone contenente anche una siringa graduata da 1 mL per somministrazione orale (polipropilene, polietilene) e un adattatore per la siringa (polietilene).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Qualsiasi medicinale inutilizzato o i materiali di scarto devono essere smaltiti in conformità con le normative locali.

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

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Islanda

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

**EU/1/11/738/001**

**EU/1/11/738/002**

**EU/1/11/738/003**

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

Data della prima autorizzazione 5 dicembre 2011

Data dell'ultimo rinnovo 8 agosto 2016

**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 UTILIZZAZIONE**
- 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. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Balkanpharma – Troyan AD  
1 Krayrechna Str.  
BG-5600 Troyan  
Bulgaria

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

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)**

Non pertinente.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**

Astuccio per il flacone da 300 mL con siringa da 1 mL

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/mL soluzione orale  
levetiracetam  
Per bambini di età compresa fra 1 mese e meno di 6 mesi

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni mL contiene 100 mg di levetiracetam

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene E216, E218, maltitolo liquido (E965) e propilene glicole (E1520). Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione orale da 300 mL con una siringa da 1 mL ed un adattatore.

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

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso  
Uso orale  
Usare la siringa da 1mL e l'adattatore forniti all'interno della confezione

**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.:  
Non utilizzare dopo 7 mesi dalla prima apertura del flacone.

**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**

|                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE<br/>ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|

Actavis Group PTC ehf.  
220 Hafnarfjörður  
Islanda

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

EU/01/11/738/002

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. NUMERO DI LOTTO</b> |
|----------------------------|

Lotto:

|                                             |
|---------------------------------------------|
| <b>14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA</b> |
|---------------------------------------------|

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>15. ISTRUZIONI PER L'USO</b> |
|---------------------------------|

|                                    |
|------------------------------------|
| <b>16. INFORMAZIONI IN BRAILLE</b> |
|------------------------------------|

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/mL

|                                                                |
|----------------------------------------------------------------|
| <b>17. IDENTIFICATIVO UNICO –CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE</b> |
|----------------------------------------------------------------|

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI</b> |
|--------------------------------------------------|

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**Etichetta per il flacone da 300 mL con siringa da 1 mL**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/mL soluzione orale  
levetiracetam  
Per bambini di età compresa fra 1 mese e meno di 6 mesi

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni mL contiene 100 mg di levetiracetam

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene E216, E218, maltitolo liquido (E965) e propilene glicole (E1520).

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione orale da 300 mL.

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

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso  
Uso orale  
Usare la siringa da 1 mL e l'adattatore forniti all'interno della confezione.

**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.:  
Non utilizzare dopo 7 mesi dalla prima apertura del flacone.

**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**

[Actavis logo]

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

EU/1/11/738/002

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. NUMERO DI LOTTO</b> |
|----------------------------|

Lotto:

|                                             |
|---------------------------------------------|
| <b>14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA</b> |
|---------------------------------------------|

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>15. ISTRUZIONI PER L'USO</b> |
|---------------------------------|

|                                    |
|------------------------------------|
| <b>16. INFORMAZIONI IN BRAILLE</b> |
|------------------------------------|

|                                                                |
|----------------------------------------------------------------|
| <b>17. IDENTIFICATIVO UNICO –CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE</b> |
|----------------------------------------------------------------|

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI</b> |
|--------------------------------------------------|

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**

**Astuccio per il flacone da 300 mL con siringa da 3 mL**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/mL soluzione orale  
levetiracetam  
Per bambini di età compresa fra 6 mesi e meno di 4 anni

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni mL contiene 100 mg di levetiracetam

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene E216, E218, maltitolo liquido (E965) e propilene glicole (E1520). Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione orale da 300 mL con una siringa da 3 mL ed un adattatore.

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso  
Uso orale  
Usare la siringa da 3 mL e l'adattatore forniti all'interno della confezione.

### **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.:  
Non utilizzare dopo 7 mesi dalla prima apertura del flacone.

### **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**

|                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE<br/>ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|

Actavis Group PTC ehf.  
220 Hafnarfjörður  
Islanda

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

EU/1/11/738/003

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. NUMERO DI LOTTO</b> |
|----------------------------|

Lotto:

|                                             |
|---------------------------------------------|
| <b>14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA</b> |
|---------------------------------------------|

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>15. ISTRUZIONI PER L'USO</b> |
|---------------------------------|

|                                    |
|------------------------------------|
| <b>16. INFORMAZIONI IN BRAILLE</b> |
|------------------------------------|

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/mL

|                                                                |
|----------------------------------------------------------------|
| <b>17. IDENTIFICATIVO UNICO –CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE</b> |
|----------------------------------------------------------------|

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI</b> |
|--------------------------------------------------|

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**Etichetta per il flacone da 300 mL con siringa da 3 mL**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/mL soluzione orale  
levetiracetam  
Per bambini di età compresa fra 6 mesi e meno di 4 anni

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni mL contiene 100 mg di levetiracetam

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene E216, E218, maltitolo liquido (E965) e propilene glicole (E1520).

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione orale da 300 mL

.

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso  
Uso orale  
Usare la siringa da 3 mL e l'adattatore forniti all'interno della confezione.

### **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.:  
Non utilizzare dopo 7 mesi dalla prima apertura del flacone.

### **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**

|                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE<br/>ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|

[Actavis logo]

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

EU/1/11/738/003

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. NUMERO DI LOTTO</b> |
|----------------------------|

Lotto:

|                                             |
|---------------------------------------------|
| <b>14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA</b> |
|---------------------------------------------|

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>15. ISTRUZIONI PER L'USO</b> |
|---------------------------------|

|                                    |
|------------------------------------|
| <b>16. INFORMAZIONI IN BRAILLE</b> |
|------------------------------------|

|                                                                |
|----------------------------------------------------------------|
| <b>17. IDENTIFICATIVO UNICO –CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE</b> |
|----------------------------------------------------------------|

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI</b> |
|--------------------------------------------------|

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**

Astuccio per il flacone da 300 mL con siringa da 10 mL

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/mL soluzione orale  
levetiracetam  
Per bambini di età compresa fra 4 anni e 18 anni e adulti.

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni mL contiene 100 mg di levetiracetam

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene E216, E218, maltitolo liquido (E965) e propilene glicole (E1520). Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione orale da 300 mL con una siringa da 10 mL per via orale

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

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso  
Uso orale  
Usare la siringa da 10 mL fornita all'interno della confezione.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla e dalla vista 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.

**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**

Actavis Group PTC ehf.  
220 Hafnarfjörður  
Islanda

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

EU/1/11/738/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/mL

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

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**Etichetta per il flacone da 300 mL con siringa da 10 mL**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/mL soluzione orale  
levetiracetam  
Per bambini di età superiore a 4 anni, adolescenti e adulti

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Ogni mL contiene 100 mg di levetiracetam

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene E216, E218, maltitolo liquido (E965) e propilene glicole (E1520).

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione orale da 300 mL.

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

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso  
Uso orale  
Usare la siringa da 10 mL fornita all'interno della confezione.

**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.:  
Non utilizzare dopo 7 mesi dalla prima apertura del flacone.

**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**

|                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE<br/>ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|

[Actavis logo]

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

EU/1/11/738/001

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. NUMERO DI LOTTO</b> |
|----------------------------|

Lotto:

|                                             |
|---------------------------------------------|
| <b>14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA</b> |
|---------------------------------------------|

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>15. ISTRUZIONI PER L'USO</b> |
|---------------------------------|

|                                    |
|------------------------------------|
| <b>16. INFORMAZIONI IN BRAILLE</b> |
|------------------------------------|

|                                                                |
|----------------------------------------------------------------|
| <b>17. IDENTIFICATIVO UNICO –CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE</b> |
|----------------------------------------------------------------|

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI</b> |
|--------------------------------------------------|

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **Foglio illustrativo: informazioni per il paziente**

### **Levetiracetam Actavis Group 100 mg/mL soluzione orale** levetiracetam

**Legga attentamente questo foglio prima prendere 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. Che cos'è Levetiracetam Actavis Group e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Levetiracetam Actavis Group
3. Come prendere Levetiracetam Actavis Group
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Levetiracetam Actavis Group
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è Levetiracetam Actavis Group e a cosa serve**

Levetiracetam è un medicinale antiepilettico (un medicinale usato per trattare le crisi epilettiche).

Levetiracetam Actavis Group 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, spasmo shock-simile 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 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 Levetiracetam Actavis Group**

##### **Non prenda Levetiracetam Actavis Group**

- Se è allergico al levetiracetam, derivati del pirrolidone o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencato nel paragrafo 6.6).

##### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al suo medico prima di prendere Levetiracetam Actavis Group

- 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 Levetiracetam Actavis Group 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 Levetiracetam Actavis Group, consulti un medico il prima possibile.

### **Bambini e adolescenti**

Levetiracetam Actavis Group da solo (monoterapia) non è indicato in bambini e adolescenti sotto i 16 anni.

### **Altri medicinali e levetiracetam Actavis Group**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, 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 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. Due studi non suggeriscono un aumento del rischio di autismo o di disabilità intellettiva nei bambini nati da madri trattate con levetiracetam durante la gravidanza. Tuttavia, i dati disponibili sull'impatto di levetiracetam sullo sviluppo neurologico dei bambini sono limitati.

L'allattamento non è raccomandato durante il trattamento.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Levetiracetam Actavis Group può ridurre la capacità di guidare veicoli o di utilizzare strumenti o macchinari poiché Levetiracetam Actavis Group 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.

### **Levetiracetam Actavis Group contiene metil paraidrossibenzoato, propil paraidrossibenzoato, maltitolo, propilene glicole e sodio.**

Levetiracetam Actavis Group soluzione orale include metil paraidrossibenzoato (E218) e propil paraidrossibenzoato (E216) che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Levetiracetam Actavis Group soluzione orale contiene anche maltitolo. Se le è stato detto dal medico che ha un'intolleranza a qualche zucchero, contatti il medico prima di assumere questo medicinale. Levetiracetam Actavis Group soluzione orale contiene propilene glicole (E1520). Se il bambino ha meno di 4 settimane di età, parli con il medico o il farmacista prima di somministrare questo medicinale, in particolare se il bambino sta assumendo altri medicinali contenenti propilene glicole o alcol.

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

### **3. Come prendere Levetiracetam Actavis Group**

Prenda sempre questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico.

Levetiracetam Actavis Group 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 il dosaggio appropriato utilizzando la siringa da 10 mL inclusa nella confezione per i pazienti a partire da 4 anni di età.

Dose raccomandata: Levetiracetam Actavis Group si assume due volte al giorno in due dosi equamente suddivise, ciascuna compresa tra 5 mL (500 mg) e 15 mL (1 500 mg)..

Quando assumerà Levetiracetam Actavis Group 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 il dosaggio appropriato utilizzando la siringa da 10 mL inclusa nella confezione per i pazienti a partire da 4 anni di età.

Dose raccomandata: Levetiracetam Actavis Group si assume due volte al giorno in due dosi equamente suddivise, ciascuna compresa tra 5 mL (500 mg) e 15 mL (1 500 mg).

##### **Dose per bambini da 6 mesi in su**

Il medico prescriverà la forma farmaceutica di Levetiracetam Actavis Group più appropriata a seconda dell'età, del peso e della dose.

**Per bambini da 6 mesi a 4 anni:** misuri il dosaggio appropriato utilizzando la siringa da 3 mL inclusa nella confezione.

**Per bambini al di sopra dei 4 anni:** misuri il dosaggio appropriato utilizzando la siringa da 10 mL inclusa nella confezione.

Dose raccomandata: Levetiracetam Actavis Group si assume due volte al giorno in due dosi equamente suddivise, ciascuna compresa tra 0,1 mL (10 mg) e 0,3 mL (300 mg) per kg di peso corporeo del bambino (vedere la tabella seguente per esempi di dosi).

##### **Dose per bambini da 6 mesi in su**

| 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 lattanti (da 1 mese a meno di 6 mesi):**

**Per lattanti da 1 mese a meno di 6 mesi:** misuri il dosaggio appropriato utilizzando la siringa da 1 mL inclusa nella confezione.

Dose raccomandata: Levetiracetam Actavis Group si assume due volte al giorno in due dosi equamente suddivise, ciascuna compresa tra 0,07 mL (7 mg) e 0,21 mL (21 mg) per kg di peso corporeo del lattante (vedere la tabella seguente per esempi di dosi).

**Dose per lattanti (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 una siringa appropriata, Levetiracetam Actavis Group soluzione orale può essere diluita in un bicchiere d'acqua o in un biberon. Può prendere Levetiracetam Actavis Group con o senza cibo. Dopo la somministrazione orale si potrebbe percepire il sapore amaro di levetiracetam.

Istruzione per l'uso:

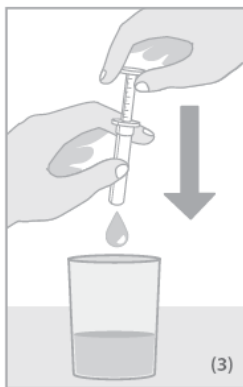
Istruzione per l'uso per la siringa da 10 mL



Aprire il flacone. Prima di iniziare la procedura di misurazione assicurarsi che il corpo trasparente della siringa e il pistone bianco siano nella posizione massima inferiore. Per misurare la quantità da dosare, usa una mano per mantenere fermo il corpo della siringa e l'altra per sollevare il pistone fino alla linea graduata corrispondente alla quantità in millilitri (mL) prescritta dal medico (Figura 1).



Estrarre la siringa dal corpo fuori dal flacone (Figura 2).



Versare il contenuto della siringa in un bicchiere d'acqua premendo il pistone fino in fondo. Bere l'intero contenuto del bicchiere. Il contenuto della siringa può essere somministrato direttamente dalla siringa nella bocca o svuotato in un cucchiaino (Figura 3).

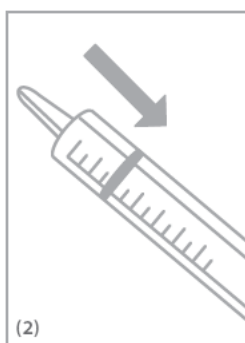


Lavare la siringa con acqua dopo l'uso e chiudere il flacone con il tappo a vite di plastica (Figura 4).

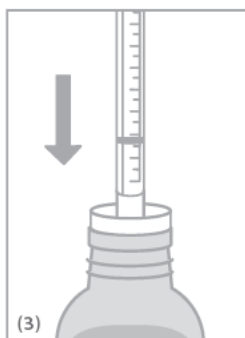
#### Istruzioni per l'uso con siringhe da 1 mL e 3 mL con l'adattatore



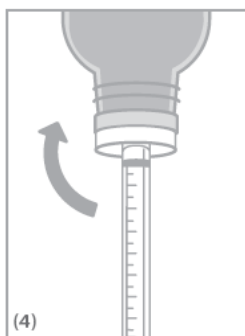
Aprire il flacone e inserire l'adattatore della siringa saldamente sul collo del flacone (Figura 1).



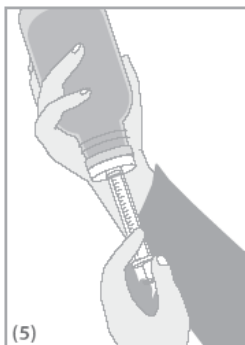
Prendere la siringa e tirare leggermente indietro il pistone (Figura 2).



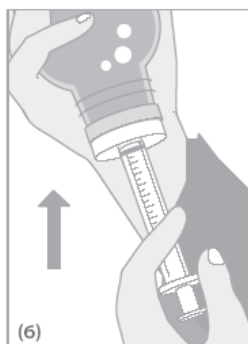
Spingere l'estremità della siringa nell'apertura dell'adattatore. Spingere il pistone dolcemente verso il basso per introdurre aria nel flacone (Figura 3).



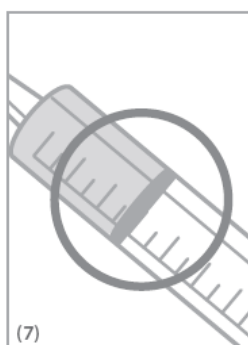
Capovolgere il flacone con la siringa ancora in posizione (Figura 4).



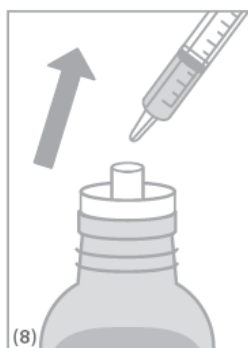
Tirare il pistone verso il basso e riempire la siringa con una quantità di soluzione un po' oltre la dose prescritta. (Figura 5).



Se compaiono delle bolle, mantenere il flacone capovolto, spingere dolcemente il pistone e tirarlo indietro di nuovo. Ripetere fino a quando non ci sono bolle nella siringa (Figura 6).



Premere il pistone dolcemente fino alla linea graduata corrispondente alla quantità in millilitri (mL) prescritta dal medico (Figura 7).



Riportare il flacone nella posizione iniziale e rimuovere la siringa (Figura 8).



Per bambini piccoli porre dolcemente l'estremità della siringa nella bocca del bambino all'interno della guancia. Spingere lentamente il pistone e consentire al bambino di ingerire il contenuto della

siringa. Il contenuto della siringa può essere anche svuotato in un bicchiere di acqua o biberon. Assicurarsi che venga bevuto l'intero contenuto del bicchiere (Figura 9)



Lavare la siringa con acqua dopo l'uso e chiudere il flacone con il tappo a vite di plastica (Figura 10).

#### **Durata del trattamento:**

- Levetiracetam Actavis Group è usato come trattamento cronico. Il trattamento con Levetiracetam Actavis Group 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 Levetiracetam Actavis Group di quanto deve:**

I possibili effetti indesiderati di un sovradosaggio di Levetiracetam Actavis Group sono sonnolenza, agitazione, aggressività, diminuzione dell'attenzione, inibizione del respiro e coma.

Contatti il medico se ha assunto più Levetiracetam Actavis Group di quanto avrebbe dovuto. Il medico stabilirà il miglior trattamento possibile per il sovradosaggio.

#### **Se dimentica di prendere Levetiracetam Actavis Group di:**

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 Levetiracetam Actavis Group di:**

In caso di interruzione del trattamento, Levetiracetam Actavis Group deve essere interrotto gradualmente per evitare un aumento delle crisi. Qualora il medico decidesse di interrompere il trattamento con Levetiracetam Actavis Group, lui stesso le darà istruzioni riguardo la graduale sospensione di Levetiracetam Actavis Group a.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al suo 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, attacchi di panico, labilità emotiva/cambiamenti di umore, agitazione;
- amnesia (perdita di memoria), alterazione 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 1000**

- infezione;

- diminuzione del numero di tutti i tipi di cellule;
- 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-Jonson*) ed una forma più grave con 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 si 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](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### **5. Come conservare Levetiracetam Actavis Group**

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 del mese.

Non usare dopo 7 mesi dalla prima apertura del flacone.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi 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 Levetiracetam Actavis Group**

Il principio attivo è chiamato levetiracetam. Ogni mL contiene 100 mg di levetiracetam.

Gli altri ingredienti sono: sodio citrato, acido citrico monoidrato, metile paraidrossibenzoato (E218), propile paraidrossibenzoato (E216), ammonio glicirizzato, glicerina, glicerolo (E422), maltitolo liquido (E965), acesulfame potassico (E950), aroma uva (contiene glicole propilenico), acqua depurata.

### **Descrizione dell'aspetto di Levetiracetam Actavis Group e contenuto della confezione**

Levetiracetam Actavis Group 100mg/mL è soluzione chiara, di colore marrone - lievemente giallognola.

Il flacone di vetro da 300 mL di Levetiracetam Actavis Group (per bambini a partire dai 4 anni di età in su, adolescenti e adulti) è confezionato con un astuccio che contiene una siringa graduata da 10 mL (graduata ogni 0,25 mL).

Il flacone di vetro da 300 mL di Levetiracetam Actavis Group (per infanti a partire dai 6 mesi di età e bambini dai 2 ai 4 anni)) è confezionato con un astuccio che contiene una siringa graduata da 3 mL (graduata ogni 0,1 mL) ed un adattatore per siringa.

Il flacone di vetro da 300 mL di Levetiracetam Actavis Group (per infanti e bambini piccoli a partire da 6 mesi fino a 4 anni di età) è confezionato con un astuccio che contiene una siringa graduata da 1 mL (graduata ogni 0,05 mL) ed un adattatore per siringa.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### ***Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio***

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Islanda

### **Produttore**

Balkanpharma-Troyan AD  
1 Krayrechna Str,  
Troyan 5600  
Bulgaria

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

### **België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 38207373

### **Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

### **България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел.: +359 24899585

### **Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 38207373

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf.: +45 44985511

**Deutschland**

ratiopharm GmbH  
Tel: +49 73140202

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

TEVA HELLAS A.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 915359180

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 13720000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κύπρος**

TEVA HELLAS A.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel.: +36 12886400

**Malta**

TEVA HELLAS A.E.  
il-Greċja  
Tel: +30 2118805000

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 223459300

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 214767550

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

Questo foglio illustrativo è stato rivisto l'ultima volta in {MM/YYYY}.

**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>