

NOME FARMACO:KEPPRA

MESSO IN COMMERCIO NEL 2001 PREZZO DI OGGI €88,13

01.0 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE - [Vedi Indice].

- [Vedi Indice] Keppra1000mg compresse rivestite con film.

02.0 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA - [Vedi Indice].

Ogni compressa rivestita con film contiene 1.000mg di levetiracetam.Per gli eccipienti, vedere 6.1.

03.0 FORMA FARMACEUTICA - [Vedi Indice].

Compressa -rivestita con film.Bianca, di forma ovale, con la scritta "ucb1000" impressa su un lato.

04.0 INFORMAZIONI CLINICHE - [Vedi Indice].

04.1 Indicazioni terapeutiche - [Vedi Indice].

Keppra è indicato quale terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi parziali con o senza secondaria generalizzazione in pazienti con epilessia

04.2 Posologia e modo di somministrazione - [Vedi Indice].

Le compresse rivestite con film devono essere somministrate per via orale, inghiottite con una sufficiente quantità d'acqua, e possono essere assunte con o senza cibo. La dose giornaliera va somministrata in parti uguali suddivise in due volte al giorno.Adulti ed adolescenti oltre i 16 anniLa dose terapeutica iniziale è di 500mg due volte al giorno. Questa dose può essere iniziata dal primo giorno di trattamento.Sulla base della risposta clinica e della tollerabilità, la dose giornaliera può essere aumentata fino ad un massimo di 1.500mg due volte al giorno.Gli aggiustamenti posologici possono essere fatti con incrementi o decrementi di 500mg due volte al giorno ogni due fino a quattro settimane.Anziani (dai 65 anni di età)Si raccomanda un aggiustamento della posologia nei pazienti anziani con ridotta funzionalità renale (vedi "Pazienti con ridotta funzionalità renale").BambiniNon sono disponibili dati sufficienti per raccomandare l'uso di levetiracetam in bambini ed adolescenti di età inferiore ai 16 anni.Pazienti con ridotta funzionalità renaleLa dose giornaliera deve essere personalizzata in base alla funzionalità renale.

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 la seguente formula:[140-età (anni)] x peso (kg)CLcr = ----- (x 0,85 nelle donne)72 x creatinina sierica (mg/dl)Aggiustamento posologico per pazienti con ridotta funzionalità renale

Gruppo	Clearance della creatinina (ml/min)	Dose e numero di somministrazioni
NormaleLieveModeratoGravePazienti con insufficienza renale allo stadio finale sottoposti a dialisi (1)	>8050-7930-49<30-	da 500 a 1.500mg due volte al dì da 500 a 1.000mg due volte al dì da 250 a 750 mg due volte al dì da 250 a 500mg due volte al dì da 500 a 1.000mg una volta al dì (2)

(1) Una dose di carico pari a 750mg è raccomandata nel primo giorno di trattamento con levetiracetam.(2) Dopo la dialisi si raccomanda una dose supplementare compresa tra 250 e 500mg.Pazienti con insufficienza epaticaNon 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 < 70ml/min si raccomanda una riduzione del 50% della dose di mantenimento giornaliera.

04.3 Controindicazioni - [Vedi Indice].

Ipersensibilità al levetiracetam o ad altri derivati pirrolidinici o ad uno qualsiasi degli eccipienti

NOME FARMACO:KEPPRA

MESSO IN COMMERCIO NEL 2001 PREZZO DI OGGI €88,13

04.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso - [Vedi Indice].

In accordo con la pratica clinica corrente, se si deve interrompere il trattamento con Keppra si raccomanda una sospensione graduale (ad es. decrementi di 500mg due volte al giorno ogni due fino a quattro settimane). Una volta ottenuto il controllo delle crisi con il trattamento aggiuntivo con levetiracetam, non ci sono dati sufficienti per la sospensione degli antiepilettici concomitanti al fine di raggiungere la monoterapia con levetiracetam. Un aumento nella frequenza delle crisi superiore al 25% è stato riportato nel 14% e nel 26% dei pazienti trattati rispettivamente con levetiracetam e placebo. La somministrazione di Keppra in pazienti con compromissione renale può richiedere un adeguamento posologico. In pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa si raccomanda di monitorare la funzionalità renale prima di stabilire la posologia (vedi paragrafo 4.2 "Posologia").

04.5 Interazioni - [Vedi Indice].

I dati da studi clinici pre-marketing indicano che Keppra 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 Keppra. 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. È prevedibile che altri farmaci escreti con secrezione tubulare attiva possano ridurre la clearance renale del metabolita. L'effetto di levetiracetam sul probenecid non è stato studiato e l'effetto di levetiracetam su altri farmaci secreti con meccanismo attivo, ad es. FANS, sulfamidici e metotrexato, è sconosciuto. Levetiracetam 1.000mg al giorno non ha influenzato la farmacocinetica dei contraccettivi orali (etinilestradiolo e levonorgestrel); i parametri endocrini (ormone luteinizzante e progesterone) non sono stati modificati. Levetiracetam 2.000mg 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. Non sono disponibili dati sull'influenza degli antiacidi sull'assorbimento di levetiracetam. Il grado di assorbimento di levetiracetam non è stato modificato dal cibo, ma la quota di assorbimento era lievemente ridotta. Non sono disponibili dati sulle interazioni di levetiracetam con alcol.

04.6 Gravidanza e allattamento - [Vedi Indice].

Non ci sono dati adeguati sull'utilizzo di Keppra in donne gravide. Studi su animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedi paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto. Keppra non deve essere utilizzato durante la gravidanza se non strettamente necessario. L'interruzione dei trattamenti antiepilettici può comportare un aggravamento della malattia, nocivo per la madre e per il feto. Levetiracetam è escreto nel latte materno umano. L'allattamento quindi non è raccomandato.

04.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine - [Vedi Indice].

Non sono stati condotti studi in merito agli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine. Data la possibile differente sensibilità individuale, all'inizio del trattamento o in seguito ad un incremento di dose, alcuni pazienti possono manifestare sonnolenza o altri sintomi legati all'azione sul sistema nervoso centrale. Si raccomanda pertanto cautela nei pazienti che sono impegnati in attività che richiedono elevata concentrazione, quali guidare autoveicoli o azionare macchinari.

04.8 Effetti indesiderati - [Vedi Indice].

I dati globali di sicurezza tratti dagli studi clinici hanno evidenziato che rispettivamente il 46,4% dei pazienti nel gruppo Keppra ed il 42,2% dei pazienti nel gruppo placebo hanno manifestato effetti indesiderati e che il 2,4% dei pazienti nel gruppo Keppra ed il 2,0% dei pazienti nel gruppo placebo hanno manifestato effetti indesiderati gravi. Gli effetti indesiderati più comunemente riportati sono stati: sonnolenza, astenia e capogiri. Nell'analisi globale della sicurezza non si è evidenziata una chiara relazione dose-risposta ma l'incidenza e la

NOME FARMACO:KEPPRA

MESSO IN COMMERCIO NEL 2001 PREZZO DI OGGI €88,13

gravità degli effetti indesiderati correlati al sistema nervoso centrale diminuiscono nel tempo. Gli effetti indesiderati segnalati nel corso di studi clinici o nell'esperienza post-marketing sono elencati nella tabella seguente per Sistema-Organo-Classe e per frequenza. Per gli studi clinici, la frequenza è così definita: molto comune: >10%; comune: >1-10%; non comune: >0,1% - 1%; raro: 0,01% - 0,1%; molto raro: <0,01%, comprese segnalazioni isolate. I dati disponibili dall'esperienza post-marketing non sono sufficienti ad avvalorare una stima della loro incidenza nella popolazione da trattare. Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione Molto comune: astenia Disturbi del sistema nervoso Molto comune: sonnolenza Comuni: amnesia, atassia, convulsioni, capogiri, cefalea, tremore Disturbi psichiatrici Comuni: depressione, labilità emotiva, ostilità, insonnia, nervosismo Esperienza post-marketing: comportamento anomalo, aggressività, collera, ansia, confusione, allucinazioni, irritabilità, disturbi psicotici Disturbi gastrointestinali Comuni: diarrea, dispepsia, nausea Disturbi del metabolismo e nutrizione Comune: anoressia Disturbi dell'orecchio e del labirinto Comune: vertigine Disturbi oculari Comune: diplopia Lesioni, avvelenamento e complicazioni procedurali Comune: lesioni accidentali Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo Comune: rash Disordini del sistema ematico e linfatico Esperienza post-marketing: leucopenia, neutropenia, pancitopenia, trombocitopenia

04.9 Sovradosaggio - [\[Vedi Indice\]](#).

Sintomi Sonnolenza, agitazione e aggressività sono stati osservati con overdosi di Keppra. Trattamento del sovradosaggio Dopo un sovradosaggio acuto lo stomaco può essere svuotato mediante lavanda gastrica o induzione del vomito. Non esiste un antidoto specifico per levetiracetam. Il trattamento del sovradosaggio di levetiracetam nell'uomo 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.

05.0 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE - [\[Vedi Indice\]](#).

05.1 Proprietà farmacodinamiche - [\[Vedi Indice\]](#).

Gruppo farmacoterapeutico: antiepilettici codice ATC: N03AX14. La sostanza attiva, levetiracetam, è un derivato pirrolidinico (S-enantiomero dell' a-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 noto, ma appare essere non correlato ai meccanismi dei farmaci attualmente utilizzati. Studi in vitro e in vivo suggeriscono che levetiracetam non altera le caratteristiche cellulari di base e la normale neurotrasmissione. Effetti farmacodinamici Levetiracetam induce una potente 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 preclinico.

05.2 Proprietà farmacocinetiche - [\[Vedi Indice\]](#).

Levetiracetam è un composto altamente solubile e permeabile. Il profilo farmacocinetico è lineare con una scarsa variabilità intra- ed inter-individuale. Non c'è modificazione della clearance dopo somministrazioni ripetute. Non c'è evidenza di alcuna rilevante variabilità circadiana e per sesso e razza. Il profilo farmacocinetico è comparabile nei volontari sani e nei pazienti con epilessia. Dato il suo completo e lineare assorbimento, i livelli plasmatici di levetiracetam possono essere predetti dalla dose orale espressa come mg/kg di peso corporeo. Perciò non c'è bisogno di monitorare i livelli plasmatici di levetiracetam. 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 mg/ml in seguito rispettivamente ad una singola dose di 1.000mg ed a una dose di 1.000mg 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 va approssimativamente da 0,5 a 0,7l/kg, ed è un valore prossimo al volume totale

NOME FARMACO:KEPPRA

MESSO IN COMMERCIO NEL 2001 PREZZO DI OGGI €88,13

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, ucbL057 non è supportata dalle isoforme del citocromo P450 epatico. L'idrolisi del gruppo acetamide è stata misurabile in numerosi tessuti comprese le cellule ematiche. Il metabolita ucbL057 è farmacologicamente inattivo. Sono stati inoltre identificati due metaboliti minori. Uno è stato ottenuto dall'idrossilazione dell'anello pirrolidinico (1,6% della dose) e l'altro dall'apertura dell'anello pirrolidinico (0,9% della dose). Altri componenti non noti erano responsabili soltanto dello 0,6% della dose. In vivo non sono state evidenziate interconversioni enantiomeriche né per levetiracetam né per il suo metabolita primario. In vitro, levetiracetam ed il suo metabolita primario hanno mostrato di non inibire le attività delle principali isoforme del citocromo P450 epatico umano (CYP3A4, 2A6, 2C8/9/10, 2C19, 2D6, 2E1 e 1A2), della glucuronil transferasi (UGT1*6, UGT1*1 e UGT [pl6.2]) e dell'eossido idrossilasi. Inoltre levetiracetam non influenza la glucuronidazione in vitro dell'acido valproico. In colture di epatociti umani, levetiracetam non provoca induzione enzimatica. Quindi, l'interazione di Keppra con altre sostanze, o vice versa, è improbabile. Eliminazione L'emivita plasmatica negli adulti è di 7 ± 1 ore e non si modifica in relazione alla dose, alla via di somministrazione o alla somministrazione ripetuta.

La clearance totale corporea media era 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 ha rappresentato solo lo 0,3% della dose. L'escrezione cumulativa urinaria di levetiracetam e del suo metabolita primario era 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 delle creatinina. Anziani Nell'anziano l'emivita è aumentata di circa il 40% (da 10 a 11 ore).

Ciò è dovuto alla riduzione della funzionalità renale in questa popolazione (vedi il paragrafo 4.2 "Posologia"). Bambini (dai 6 ai 12 anni) In seguito ad una singola somministrazione (20 mg/kg) in bambini con epilessia, l'emivita di levetiracetam è risultata di 6 ore.

La clearance corporea apparente è risultata approssimativamente più alta del 30% rispetto agli adulti con epilessia. Ridotta funzionalità renale La clearance corporea apparente sia di levetiracetam che del suo metabolita primario è correlata con la clearance della creatinina.

Nei pazienti con insufficienza renale di grado moderato e grave si raccomanda pertanto di aggiustare la dose giornaliera di mantenimento di Keppra, basandosi sulla clearance della creatinina (vedi il paragrafo 4.2 "Posologia"). Nei soggetti anurici con insufficienza renale allo stadio terminale l'emivita è risultata approssimativamente pari a 25 e 3,1 ore, rispettivamente nei periodi tra le dialisi e durante la dialisi. La frazione di levetiracetam rimossa era del 51% nel corso di una dialisi tipica di 4 ore. Insufficienza epatica In soggetti con insufficienza epatica 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 insufficienza renale (vedi il paragrafo 4.2 "Posologia").

05.3 Dati preclinici di sicurezza - [Vedi Indice].

I dati preclinici non hanno evidenziato alcun rischio particolare per l'uomo, basandosi sugli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità e carcinogenicità. Benché non sia stata osservata evidenza di carcinogenicità, la potenziale carcinogenicità non è stata completamente valutata per alcune lacune negli studi eseguiti. Gli eventi avversi non osservati negli studi clinici, ma visti nel ratto e con minore entità nel topo, a livelli di esposizione simili ai livelli di esposizione nell'uomo e con possibile rilevanza per l'uso clinico, sono state delle variazioni epatiche indici di risposta adattativa, quali aumento ponderale ed ipertrofia centrolobulare, infiltrazione adiposa ed innalzamento degli enzimi epatici nel plasma. In studi di tossicità riproduttiva nei ratti, levetiracetam ha indotto una tossicità sullo sviluppo (aumento di variazioni scheletriche/anomalie minori, crescita ritardata, aumento di mortalità nei piccoli) a livelli di esposizione simili o più elevati rispetto ai livelli di esposizione nell'uomo. Nel coniglio sono stati osservati, in presenza di tossicità materna, effetti sul feto (morte embrionale, aumento di anomalie scheletriche ed aumento di malformazioni). Nel coniglio l'esposizione sistemica di una dose priva di effetti fu di circa 4 o 5 volte superiore a quella dell'esposizione umana.

06.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE - [Vedi Indice].

NOME FARMACO:KEPPRA

MESSO IN COMMERCIO NEL 2001 PREZZO DI OGGI €88,13

06.1 Eccipienti - [Vedi Indice].

Nucleo: amido di mais, povidone K30, talco, silice colloidale anidra, magnesio stearato.**Rivestimento:** Opadry Y-1-7000 (idrossipropilmetilcellulosa, macrogol400, titanio biossido (E171)).

06.2 Incompatibilità - [Vedi Indice].

Non pertinente.

06.3 Periodo di validità - [Vedi Indice].

2 anni

06.4 Speciali precauzioni per la conservazione - [Vedi Indice].

Non conservare al di sopra di 25°C.

06.5 Natura e contenuto della confezione - [Vedi Indice].

Le compresse rivestite con film di Keppra1000mg sono confezionate in blisters di alluminio/PVC inseriti in scatole di cartone contenenti 10, 20, 30, 50, 60, 100 e 200 compresse rivestite con film.Non tutte le confezioni potrebbero essere commercializzate.

06.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione - [Vedi Indice].

Nessuna istruzione particolare

07.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO - [Vedi Indice].

UCB S.A.Allée de la Recherche 60B – 1070 BruxellesBelgio

08.0 NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO - [Vedi Indice].

EU/1/00/146/020

A.I.C.

n.

035039205EU/1/00/146/021

A.I.C.

n.

035039217EU/1/00/146/022

A.I.C.

n.

035039229EU/1/00/146/023

A.I.C.

n.

035039231EU/1/00/146/024

A.I.C.

n.

035039243EU/1/00/146/025

A.I.C.

n.

035039256EU/1/00/146/026

A.I.C.

n.

035039268

09.0 REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO - [Vedi Indice].

10.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE - [Vedi Indice].

29 Settembre 2000

NOME FARMACO:KEPPRA

MESSO IN COMMERCIO NEL 2001 PREZZO DI OGGI €88,13

11.0 TABELLA DI APPARTENENZA DPR 309/90 - [Vedi Indice].

12.0 DATA DI REVISIONE DEL TESTO - [Vedi Indice].

14 Gennaio 2003