

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Keppra 100 mg/ml soluzione orale.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 100 mg di levetiracetam

Eccipienti: metile paraidrossibenzoato (E218), propile paraidrossibenzoato (E216) e 300 mg di maltitolo liquido.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

Liquido limpido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Keppra è indicato come monoterapia nel trattamento delle crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria in pazienti a partire dai 16 anni di età con epilessia di nuova diagnosi.

Keppra è indicato quale terapia aggiuntiva

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La soluzione orale può essere diluita in un bicchiere d'acqua e può essere assunta con o senza cibo. Con Keppra vengono fornite una siringa graduata per somministrazione orale, un adattatore per la siringa e le istruzioni per l'uso nel foglio illustrativo. La dose giornaliera va somministrata in parti uguali suddivise in due volte al giorno.

- Monoterapia

Adulti ed adolescenti a partire dai 16 anni di età

La dose iniziale raccomandata è di 250 mg due volte al giorno che dovrebbe essere incrementata fino ad una dose terapeutica iniziale di 500 mg due volte al giorno dopo due settimane. La dose può essere ulteriormente aumentata di 250 mg due volte al giorno ogni due settimane sulla base della risposta clinica. La dose massima è di 1.500 mg due volte al giorno.

- Terapia aggiuntiva

Adulti (≥ 18 anni) ed adolescenti (da 12 a 17 anni) di 50 kg o di peso superiore

La dose terapeutica iniziale è di 500 mg due volte al giorno. Questa dose può essere iniziata dal primo giorno di trattamento.

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

Anziani (dai 65 anni in poi)

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

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 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.

La dose in bambini di 50 kg o più è la stessa degli adulti.

Il medico deve prescrivere la forma farmaceutica e il dosaggio più appropriati in base al peso e alla posologia.

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

Peso	Dose iniziale: 10 mg/kg due volte al giorno	Dose massima: 30 mg/kg due volte al giorno
6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0,6 ml) due volte al giorno	180 mg (1,8 ml) due volte al giorno
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 ml) due volte al giorno	300 mg (3 ml) due volte al giorno
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 ml) due volte al giorno	450 mg (4,5 ml) due volte al giorno
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) due volte al giorno	600 mg (6 ml) due volte al giorno
25 kg	250 mg due volte al giorno	750 mg due volte al giorno
Da 50 kg ⁽²⁾	500 mg due volte al giorno	1.500 mg due volte al giorno

⁽¹⁾ I bambini di 20 kg o di peso inferiore devono preferibilmente iniziare il trattamento con Keppra 100 mg/ml soluzione orale.

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

Infanti da 1 mese a meno di 6 mesi di età

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

A seconda della risposta clinica e della tollerabilità, la dose può essere aumentata fino a 21 mg/kg due volte al giorno. Gli aggiustamenti posologici non devono superare aumenti o diminuzioni di 7 mg/kg due volte al giorno ogni due settimane. Deve essere usata la dose efficace più bassa.

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

Dose raccomandata per infanti di età inferiore a 6 mesi:

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

Il medico deve prescrivere forma farmaceutica, presentazione e dosaggio più appropriati in base al peso e alla posologia.

Sono disponibili tre presentazioni:

- Un flacone da 300 ml con siringa graduata per uso orale in grado di contenere fino a 1000 mg di levetiracetam (corrispondenti a 10 ml), con una tacca di graduazione ogni 0,25 ml (corrispondenti a 25 mg).
- Un flacone da 150 ml con siringa graduata per uso orale in grado di contenere fino a 300 mg di levetiracetam (corrispondenti a 3 ml), con una tacca di graduazione ogni 0,1 ml (corrispondenti a 10 mg). Al fine di assicurare l'accuratezza del dosaggio, il flacone più piccolo (150 ml), con siringa graduata da 0,1 a 3 ml e tacche da 0,1 ml deve essere prescritto agli infanti di età superiore ai 6 mesi ed ai bambini piccoli.
- Un flacone da 150 ml con siringa graduata per uso orale in grado di contenere fino a 100 mg di levetiracetam (corrispondenti a 1 ml), con una tacca di graduazione ogni 0,05 ml (corrispondenti a 5 mg). Al fine di assicurare l'accuratezza del dosaggio, il flacone più piccolo (150 ml), con siringa graduata da 0,05 a 1 ml e tacche da 0,05 ml deve essere prescritto agli infanti di età inferiore ai 6 mesi.

Pazienti con ridotta funzionalità renale

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

Per i pazienti adulti, fare riferimento alla successiva tabella e modificare la posologia come indicato. Per utilizzare questa tabella posologica è necessario valutare la clearance della creatinina del paziente (CLCr) in ml/min. La CLCr in ml/min può essere calcolata dalla determinazione della creatinina sierica (mg/dl) utilizzando, per adulti ed 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 posologico per pazienti adulti con funzionalità renale alterata

Gruppo	Clearance della creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Dose e numero di somministrazioni
Normale	> 80	da 500 a 1.500 mg due volte al dì
Lieve	50-79	da 500 a 1.000 mg due volte al dì
Moderato	30-49	da 250 a 750 mg due volte al dì
Grave	< 30	da 250 a 500 mg due volte al dì
Pazienti con malattia renale allo stadio finale (ESRD) sottoposti a dialisi (1)	-	da 500 a 1.000 mg una volta al dì (2)

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

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

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

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

$$\text{Altezza (cm)} \times ks$$

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

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

Aggiustamento posologico per infanti e bambini con funzionalità renale alterata

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

(1) Si raccomanda una dose di carico di 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) il primo giorno di trattamento con levetiracetam.

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

(3) Dopo la dialisi, si raccomanda una dose supplementare da 3,5 a 7 mg/kg (da 0,035 a 0,07 ml/kg).

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

Pazienti con 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 ml/min/1,73 m² si raccomanda una riduzione del 50 % della dose di mantenimento giornaliera.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al levetiracetam o ad altri derivati pirrolidonici o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In accordo con la pratica clinica corrente, se si deve interrompere il trattamento con Keppra si raccomanda una sospensione graduale (ad es. negli adulti: 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).

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.

Un aumento della frequenza delle crisi superiore al 25 % è stato riportato nel 14 % dei pazienti adulti e pediatrici (dai 4 ai 16 anni di età) con crisi parziali trattati con levetiracetam, mentre è stato riportato nel 26 % e nel 21 % dei pazienti adulti e pediatrici, rispettivamente, trattati con placebo.

Quando Keppra è stato usato per il trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie in adulti e adolescenti con epilessia generalizzata idiopatica, non è stato osservato alcun effetto sulla frequenza delle assenze.

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

Casi di suicidio, tentato suicidio, ideazione e comportamento suicida sono stati riportati in pazienti trattati con antiepilettici (incluso levetiracetam). Una meta-analisi di studi randomizzati e controllati verso placebo, condotti con farmaci 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.

Keppra 100 mg/ml soluzione orale contiene metil paraidrossibenzoato (E218) e propil paraidrossibenzoato (E216) che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I dati provenienti da studi clinici pre-marketing, condotti negli adulti, 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.

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

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

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

tubulare attiva possano ridurre la clearance renale del metabolita. L'effetto di levetiracetam sul probenecid non è stato studiato e l'effetto di levetiracetam su altri medicinali secreti con meccanismo attivo, *ad es.* FANS, sulfamidici e metotrexato, è sconosciuto.

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

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.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non ci sono dati adeguati sull'utilizzo di Keppra in donne gravide. Studi su animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto.

Keppra non deve essere utilizzato durante la gravidanza se non strettamente necessario. Come per altri medicinali antiepilettici, 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. L'interruzione dei trattamenti antiepilettici può comportare una esacerbazione della malattia che può essere nociva per la madre e per il feto.

Levetiracetam è escreto nel latte materno umano. Pertanto, l'allattamento 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 al seno.

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

I dati globali di sicurezza tratti dagli studi clinici condotti con le formulazioni orali di Keppra in pazienti adulti con crisi parziali hanno evidenziato che il 46,4 % dei pazienti nel gruppo Keppra ed il 42,2 % dei pazienti nel gruppo placebo hanno manifestato effetti indesiderati. Effetti indesiderati gravi si sono manifestati nel 2,4 % dei pazienti nel gruppo Keppra e nel 2,0 % dei pazienti nel gruppo placebo. 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 gravità degli effetti indesiderati correlati al sistema nervoso centrale diminuiscono nel tempo.

In monoterapia il 49,8% dei soggetti ha manifestato almeno un effetto indesiderato correlato al farmaco. Gli effetti indesiderati più frequentemente riportati sono stati affaticamento e sonnolenza.

Uno studio condotto in pazienti pediatriche (da 4 a 16 anni) con crisi parziali ha mostrato che il 55,4% dei pazienti nel gruppo Keppra e il 40,2% dei pazienti nel gruppo placebo ha manifestato effetti indesiderati. Effetti indesiderati gravi si sono manifestati nello 0,0% dei pazienti nel gruppo Keppra e nell'1,0% dei pazienti nel gruppo placebo. Gli effetti indesiderati più comunemente riportati nella popolazione pediatrica sono stati sonnolenza, ostilità, nervosismo, labilità emotiva, agitazione, anoressia, astenia e cefalea. I risultati sulla sicurezza nei pazienti pediatriche sono stati coerenti con il profilo di sicurezza del levetiracetam negli adulti eccetto per gli eventi avversi comportamentali e psichiatrici che sono stati più comuni nei bambini rispetto agli adulti (38,6% contro 18,6%). Tuttavia, il rischio relativo è stato simile nei bambini e negli adulti.

Uno studio condotto in pazienti pediatriche (da 1 mese a meno di 4 anni) con crisi parziali ha mostrato che il 21,7% dei pazienti nel gruppo Keppra e il 7,1% dei pazienti nel gruppo placebo ha manifestato effetti indesiderati. Non si sono manifestati effetti indesiderati gravi nei pazienti appartenenti al gruppo Keppra o al gruppo placebo. Durante lo studio di follow-up a lungo termine N01148 gli eventi avversi più frequenti emersi con il trattamento e correlati al farmaco, nel gruppo di età compresa tra 1 mese e meno di 4 anni, sono stati irritabilità (7,9%), convulsioni (7,2%), sonnolenza (6,6%), iperattività psicomotoria (3,3%), disturbi del sonno (3,3%) ed aggressività (3,3%). I risultati sulla sicurezza nei pazienti pediatriche sono stati coerenti con il profilo di sicurezza del levetiracetam nei bambini di età compresa fra i 4 e i 16 anni.

Uno studio di sicurezza sui pazienti pediatriche, condotto secondo un disegno di non inferiorità, in doppio cieco e controllato verso placebo, ha valutato gli effetti cognitivi e neuro-psicologici di Keppra in bambini da 4 a 16 anni di età con crisi parziali. Keppra si è dimostrato non differente (non inferiore) rispetto al placebo per quanto riguarda la modifica rispetto al basale nel punteggio ottenuto ai subtest della batteria "Attenzione e Memoria" della scala di Leiter-R nella popolazione per-protocol. I risultati correlati alle funzioni comportamentali ed emozionali hanno indicato un peggioramento, nei pazienti trattati con Keppra, 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 Keppra 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.

Uno studio condotto in adulti ed adolescenti con crisi miocloniche (da 12 a 65 anni) ha dimostrato che il 33,3 % dei pazienti nel gruppo Keppra e il 30,0 % dei pazienti nel gruppo placebo ha manifestato effetti indesiderati che sono stati giudicati correlati al trattamento. Gli effetti indesiderati più comunemente riportati sono stati cefalea e sonnolenza. L'incidenza degli effetti indesiderati nei pazienti con crisi miocloniche è stata inferiore a quella nei pazienti adulti con crisi parziali (33,3 % contro 46,4 %).

Uno studio condotto su adulti e bambini (da 4 a 65 anni) affetti da epilessia generalizzata idiopatica con crisi tonico-cloniche generalizzate primarie, ha dimostrato che il 39,2% dei pazienti nel gruppo Keppra e il 29,8% dei pazienti nel gruppo placebo hanno manifestato effetti indesiderati che sono stati giudicati correlati al trattamento. L'effetto indesiderato più comunemente riportato è stato l'affaticamento.

Gli effetti indesiderati segnalati nel corso di studi clinici (adulti, adolescenti, bambini ed infanti di età superiore ad 1 mese) o nell'esperienza post-marketing sono elencati nella tabella seguente per classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Per gli studi clinici, la frequenza è così definita: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), comprese segnalazioni isolate. I dati disponibili dall'esperienza post-marketing non sono sufficienti ad avvalorare una stima della loro incidenza nella popolazione da trattare.

- Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Molto comune: astenia/affaticamento

- Patologie del sistema nervoso
Molto comune: sonnolenza

Comuni: amnesia, atassia, convulsioni, capogiri, cefalea, ipercinesia, tremore, disturbi dell'equilibrio, disturbi dell'attenzione, deterioramento della memoria

Esperienza post-marketing: parestesia.

- Disturbi psichiatrici

Comuni: agitazione, depressione, labilità emotiva/cambiamenti d'umore, ostilità/aggressività, insonnia, nervosismo/irritabilità, disturbi della personalità, pensieri anomali

Esperienza post-marketing: comportamento anomalo, collera, ansia, confusione, allucinazioni, disturbi psicotici, suicidio, tentativo di suicidio e ideazione suicidaria

- Patologie gastrointestinali

Comuni: dolore addominale, diarrea, dispepsia, nausea, vomito

Esperienza post-marketing: pancreatite.

- Patologie epatobiliari

Esperienza post-marketing: insufficienza epatica, epatite, test della funzionalità epatica anormali.

- Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: anoressia, aumento di peso.

Il rischio di anoressia è più elevato quando il topiramato è somministrato contemporaneamente al levetiracetam.

Esperienza post-marketing: perdita di peso.

- Patologie dell'orecchio e del labirinto

Comune: vertigine

- Patologie dell'occhio

Comune: diplopia, visione offuscata

- Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: mialgia.

- Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

Comune: lesioni accidentali

- Infezioni ed infestazioni

Comune: infezione, rinofaringite.

- Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: aumento della tosse

- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: rash, eczema, prurito.

Esperienza post-marketing : necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme e alopecia: in parecchi casi di alopecia è stata osservata guarigione a seguito dell'interruzione della somministrazione di levetiracetam.

- Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: trombocitopenia

Esperienza post-marketing: leucopenia, neutropenia, pancitopenia (con soppressione del midollo osseo identificata in alcuni dei casi).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

Trattamento del sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici, codice ATC: N03AX14.

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

Meccanismo d'azione

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

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

Effetti farmacodinamici

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

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

Esperienza clinica

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

Negli adulti l'efficacia del levetiracetam è stata dimostrata in 3 studi in doppio cieco, controllati con placebo con dosi di 1000 mg, 2000 mg o 3000 mg/die, suddivise in 2 somministrazioni, per una durata di trattamento fino a 18 settimane. In una analisi globale, la percentuale di pazienti che ha ottenuto una riduzione della frequenza delle crisi parziali 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.

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

Monoterapia nel trattamento delle crisi parziali 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 ed adolescenti oppure di 60 mg/kg/die per i bambini, somministrata in due dosi separate.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

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

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 $\mu\text{g/ml}$ in seguito rispettivamente ad una singola dose di 1.000 mg ed a una dose di 1.000 mg ripetuta due volte al giorno.

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

Distribuzione

Non sono disponibili dati sulla distribuzione tissutale nell'uomo.

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

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

Biotrasformazione

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

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

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

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

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

In colture di epatociti umani, levetiracetam ha avuto un effetto minimo o nullo su CYP1A2, SULT1E1 o UGT1A1. Levetiracetam ha causato una moderata induzione del CYP2B6 e del CYP3A4. I dati *in vitro* ed i dati *in vivo* relativi alla interazione con contraccettivi orali, digossina e warfarin, indicano che non è attesa alcuna significativa induzione enzimatica *in vivo*. Quindi, l'interazione di 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 è di 0,96 ml/min/kg.

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

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

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

Anziani

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

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 il dosaggio. Sono stati osservati aumenti lineari e proporzionali alla dose per il picco delle concentrazioni plasmatiche e per l'area sotto la curva. L'emivita di eliminazione è risultata pari a circa 5 ore. La clearance corporea apparente è stata di 1,1 ml/min/kg.

Infanti e bambini (da 1 mese a 4 anni)

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

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

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

Insufficienza renale

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

Nei soggetti adulti anurici con 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 (vedere paragrafo 4.2).

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.

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: *Maximum Recommended Human Daily Dose*) in base ai mg/m^2) e 1200 mg/kg/die per i feti.

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio citrato
Acido citrico monoidrato
Metile paraidrossibenzoato (E218)
Propile paraidrossibenzoato (E216)
Ammonio glicirrinato
Glicerolo (E422)
Maltitolo liquido (E965)
Acesulfame potassico (E950)
Aroma uva
Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Prodotto finito: 2 anni.
Dopo la prima apertura: 4 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nel contenitore originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

Flacone di vetro ambrato da 150 ml (type III), con una chiusura a prova di bambino bianca (polipropilene) in un astuccio di cartone contenente anche una siringa graduata da 3 ml per somministrazione orale (polipropilene, polietilene), un adattatore per la siringa (polietilene) e il foglio illustrativo.

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgio

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/146/027.

EU/1/00/146/031
EU/1/00/146/032

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29 Settembre 2000.
Data dell'ultimo rinnovo: 8 Luglio 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

6 luglio 2010