

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Levetiracetam 1A Farma 100 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia sisältää 100 mg levetirasetaamia.

Yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää 500 mg levetirasetaamia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi injektiopullo sisältää 19,1 mg natriumia.

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 3,82 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Kirkas, väritön konsentraatti

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Levetiracetam 1A Farma on tarkoitettu ainoaksi epilepsialäkkeeksi paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoitoon aikuisille ja vähintään 16-vuotiaille nuorille, joilla on äskettäin diagnosoitu epilepsia.

Levetiracetam 1A Farma on tarkoitettu lisäläkkeeksi

- epilepsiapotilaiden paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoitoon aikuisille, nuorille ja vähintään 4-vuotiaille lapsille.
- nuoruusiän myoklonista epilepsiaa sairastavien potilaiden myoklonisten kohtausten hoitoon aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille.
- idiopaattista yleistynyttä epilepsiaa sairastavien potilaiden primaarisesti yleistyvien toonis- kloonisten kohtausten hoitoon aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille.

Levetiracetam 1A Farma-konsentraatti on vaihtoehto potilaille, kun suun kautta antaminen ei ole tilapäisesti mahdollista.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Levetiracetam 1A Farma-hoito voidaan aloittaa joko laskimoon tai suun kautta annettuna.

Siirtyminen suun kautta annettavasta hoidosta laskimoon annettavaan hoitoon tai päinvastoin voidaan toteuttaa suoraan ilman titrausta.

Kokonaisvuorokausiannos ja antotiheys on pidettävä samana.

*Ainoana lääkkeenä aikuisille ja vähintään 16-vuotiaille nuorille*

Suosittelun aloitusannos on 250 mg kaksi kertaa päivässä, mikä kahden viikon jälkeen tulee nostaa aloitusvaiheen terapeuttiseen annokseen 500 mg kaksi kertaa päivässä. Kliinisestä vasteesta riippuen

annosta voidaan lisätä edelleen 250 mg kaksi kertaa päivässä kahden viikon välein. Enimmäisannos on 1 500 mg kaksi kertaa päivässä.

*Lisälääkkeenä aikuisille (≥ 18-vuotiaille) ja 12–17-vuotiaille nuorille (≥ 50 kg)*

Terapeuttinen aloitusannos on 500 mg kaksi kertaa päivässä. Lääkityksen voi aloittaa tällä annoksella jo ensimmäisestä hoitopäivästä lähtien. Kliinisestä vasteesta ja siedettävyydestä riippuen vuorokausiannos voidaan nostaa annokseen 1 500 mg kaksi kertaa päivässä. Annosta voidaan muuttaa lisäämällä tai vähentämällä vuorokausiannosta 500 mg kaksi kertaa päivässä 2–4 viikon välein.

#### Hoidon kesto

Levetirasetaamin annosta laskimonsisäisesti pidempään kuin 4 vuorokauden ajan ei ole kokemusta.

#### Hoidon lopettaminen

Jos levetirasetaamihoito on lopetettava, lääkitystä on suositeltavaa vähentää asteittain (esim. yli 50 kg:n painoisilla aikuisilla ja nuorilla vähentämällä 500 mg kaksi kertaa päivässä 2–4 viikon välein; alle 50 kg:n painoisilla lapsilla ja nuorilla annosta ei saa laskea enempää kuin 10 mg/kg kaksi kertaa päivässä kahden viikon välein).

#### Erityispopulaatioryhmät

*Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat)*

Iäkkäiden potilaiden annos suositellaan määritettäväksi munuaisten toimintakyvyn perusteella (ks. Munuaisten vajaatoiminta jäljempänä).

*Munuaisten vajaatoiminta*

Vuorokausiannos on yksilöitävä munuaisten toiminnan mukaan.

Aikuisille potilaille annos säädetään seuraavan taulukon mukaisesti. Annostaulukkoa varten tarvitaan arvio potilaan kreatiniinipuhdistumasta (CLcr) ml/min. Aikuisten ja vähintään 50 kg:n painoisten nuorten CLcr voidaan arvioida määrittämällä seerumin kreatiniinipitoisuus (mg/dl) ja sijoittamalla se seuraavaan kaavaan:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{ikä (vuosina)}] \times \text{paino (kg)}}{72 \times \text{seerumin kreatiniini (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ jos kyseessä on nainen})$$

Kreatiniinipuhdistuma suhteutetaan tämän jälkeen kehon pinta-alaan (BSA = body surface area) seuraavasti:

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

Annosmuutos munuaisten vajaatoiminnassa aikuisilla ja yli 50 kg:n painoisilla nuorilla potilailla:

Ryhmä	Kreatiniinipuhdistuma (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Annos ja antotiheys

Normaali	≥ 80	500–1 500 mg kahdesti päivässä
Lievä	50–79	500–1 000 mg kahdesti päivässä
Keskivaikea	30–49	250–750 mg kahdesti päivässä
Vaikea	< 30	250–500 mg kahdesti päivässä
Myöhäisvaiheen munuaissairaus -dialyysipotilas <sup>(1)</sup>	-	500–1 000 mg kerran päivässä <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> 750 mg levetirasetaamia on suositeltava aloitusannos ensimmäisenä hoitopäivänä.

<sup>(2)</sup> Dialyysin jälkeen suositellaan 250–500 mg:n lisäannosta.

Lapsille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, levetirasetaamin annos täytyy määrittää munuaisten toiminnan mukaisesti, sillä levetirasetaamin puhdistuma riippuu munuaisten toiminnasta. Suositus perustuu tutkimukseen aikuisilla munuaisten vajaatoimintapotilailla.

Nuorten, lasten ja imeväisikäisten CL<sub>Cr</sub> (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) voidaan arvioida määrittämällä seerumin kreatiinipitoisuus (mg/dl) ja sijoittamalla se seuraavaan kaavaan (Schwartzin laskukaava):

$$\text{CL}_{Cr} (\text{ml/min}/1,73 \text{ m}^2) = \frac{\text{Pituus (cm)} \times \text{ks}}{\text{Seerumin kreatiini (mg/dl)}}$$

ks = 0,55 alle 13-vuotiaat lapset ja nuoret tytöt; ks = 0,7 nuoret pojat

Annosmuutos munuaisten vajaatoiminnassa imeväisillä, lapsilla ja alle 50 kg:n painoisilla nuorilla potilailla:

Ryhmä	Kreatiini-puhdistuma (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Annos ja antotiheys <sup>(1)</sup>
		50 kg:n painoiset nuoret ja vähintään 4-vuotiaat lapset
Normaali	≥ 80	10–30 mg/kg (0,10–0,30 ml/kg) kahdesti päivässä
Lievä	50–79	10–20 mg/kg (0,10–0,20 ml/kg) kahdesti päivässä
Keskivaikea	30–49	5–15 mg/kg (0,05–0,15 ml/kg) kahdesti päivässä
Vaikea	< 30	5–10 mg/kg (0,05–0,10 ml/kg) kahdesti päivässä
Myöhäisvaiheen munuaissairaus -dialyysipotilas	--	10–20 mg/kg (0,10–0,20 ml/kg) kerran päivässä <sup>(1)(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Kyllästysannosta 15 mg/kg (0,15 ml/kg) levetirasetaamia suositellaan ensimmäisenä hoitopäivänä.

<sup>(2)</sup> Dialyysin jälkeen suositellaan lisäannosta 5–10 mg/kg (0,05–0,10 ml/kg).

### *Maksan vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa lievässä tai keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa. Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa kreatiinipuhdistuma ei välttämättä anna todellista kuvaa munuaisten vajaatoiminnan asteesta. Tämän vuoksi suositellaan päivittaisen ylläpitoannoksen pienentämistä 50 %:lla, jos kreatiinipuhdistuma on < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Pediatriset potilaat

Lääkärin on määrättävä potilaalle hänen ikänsä, painonsa ja annoksensa perusteella sopivin lääkekuoto, pakkauskooko ja vahvuus.

### *Ainoana lääkkeenä*

Levetiracetam 1A Farman turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 16 vuoden ikäisten nuorten hoidossa

ainoana lääkkeenä ei ole varmistettu.  
Tietoja ei ole saatavilla.

*Lisälääkkeenä 4–11-vuotiaille lapsille ja 12–17-vuotiaille nuorille (< 50 kg)*

Terapeuttinen aloitusannos on 10 mg/kg kaksi kertaa päivässä.

Kliinisestä vasteesta ja siedettävydestä riippuen vuorokausiannos voidaan nostaa annokseen 30 mg/kg kaksi kertaa päivässä. Annosta ei saa muuttaa enempää kuin lisäämällä tai vähentämällä vuorokausiannosta 10 mg/kg kaksi kertaa päivässä kahden viikon välein. Matalinta tehokasta annosta tulee käyttää.

Annos lapsille, jotka painavat 50 kg tai enemmän, on sama kuin aikuisille.

Annossuositukset lapsille ja nuorille:

Paino	Aloitusannos: 10 mg/kg kaksi kertaa päivässä	Enimmäisannos: 30 mg/kg kaksi kertaa päivässä
15 kg <sup>(1)</sup>	150 mg kaksi kertaa päivässä	450 mg kaksi kertaa päivässä
20 kg <sup>(1)</sup>	200 mg kaksi kertaa päivässä	600 mg kaksi kertaa päivässä
25 kg	250 mg kaksi kertaa päivässä	750 mg kaksi kertaa päivässä
Yli 50 kg <sup>(2)</sup>	500 mg kaksi kertaa päivässä	1 500 mg kaksi kertaa päivässä

<sup>(1)</sup> Lapsilla, jotka painavat ≤ 25 kg, hoito tulisi mieluiten aloittaa 100 mg/ml levetirasetaamioraaliuoksella.

<sup>(2)</sup> Annos lapsille ja nuorille, jotka painavat 50 kg tai enemmän, on sama kuin aikuisille.

*Liittämissähoito imeväisille ja alle 4-vuotiaille lapsille*

Levetirasetaami-infuusiokonsentraatin turvallisuutta ja tehoa alle 4-vuotiaiden imeväisten ja lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Tällä hetkellä käytettävissä olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, mutta annossuosituksia ei voida antaa.

#### Antotapa

Levetiracetam 1A Farma-infuusiokonsentraatti on tarkoitettu vain laskimoon annettavaksi ja suositeltu annos on laimennettava vähintään 100 ml:aan yhteensopivaa laimenninta ja annettava laskimoon 15 minuuttia kestävässä infuusiona (ks. kohta 6.6).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille pyrrolidonijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Munuaisten vajaatoiminta

Levetirasetaamin käyttö munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä saattaa edellyttää annoksen muuttamista. Potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, suositellaan munuaisten toimintakyvyn arviointia ennen annoksen valintaa (ks. kohta 4.2).

#### Akuutti munuaisvaurio

Levetirasetaamin käyttöön on joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa yhdistetty akuutti munuaisvaurio, jonka ilmenemisajankohta on vaihdellut muutamasta päivästä useisiin kuukausiin hoidon aloittamisesta.

#### Verisolumäärät

Levetirasetaamin annon yhteydessä, yleensä hoidon alussa, on joissakin harvinaisissa tapauksissa kuvattu verisolumäärien pienenemistä (neutropeniaa, agranulosytoosia, leukopeniaa, trombositopeniaa ja

pansytopeniaa). Täydellinen verenkuvasta tulisi määrittää, jos potilaalla ilmenee huomattavaa heikkoutta, kuumetta, uusiutuvia infektioita tai hyytymishäiriöitä (ks. kohta 4.8).

#### Itsemurha

Epilepsialääkkeiden (myös levetirasetaamin) käyttäjillä on raportoitu itsemurhia, itsemurhayrityksiä, itsetuhoajatuksia ja -käyttäytymistä. Satunnaistettujen, lumekontrolloitujen epilepsialäketutkimusten meta-analyysi osoitti itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen riskin vähäistä lisääntymistä. Riskin kasvun mekanismeja ei tunneta.

Potilaita tulee seurata masennuksen ja/tai itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen varalta, ja asianmukaisen hoidon tarvetta tulee harkita. Potilaita (ja heidän omaisiaan) tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli masennusta ja/tai itsetuhoajatuksia tai -käyttäytymistä esiintyy.

#### Poikkeava ja aggressiivinen käyttäytyminen

Levetirasetaami voi aiheuttaa psykoottisia oireita ja poikkeavaa käyttäytymistä, kuten ärtyneisyyttä ja aggressiivisuutta. Levetirasetaamihoitoa saavia potilaita on seurattava merkittäviin mielialan ja/tai persoonallisuuden muutoksiin viittaavien psykiatristen oireiden varalta. Jos tällaista käyttäytymistä havaitaan, on harkittava hoidon mukauttamista tai asteittaista lopettamista. Jos harkitaan hoidon lopettamista, ks. kohta 4.2.

#### Pediatriset potilaat

Saatavilla olevan tiedon perusteella vaikutuksia kasvuun ja puberteettiin lapsilla ei ole. Pitkäaikaiset vaikutukset lasten oppimiseen, älykkyyteen, kasvuun, umpieritykseen, puberteettiin ja lisääntymiskykyyn eivät kuitenkaan ole selvillä.

#### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 19,1 mg natriumia per injektioampulli, joka vastaa 0,95 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Epilepsialääkkeet

Ennen valmisteen markkinoilletuloa tehtyjen kliinisten tutkimusten tulokset aikuisilla osoittavat, että levetirasetaami ei vaikuta epilepsialääkkeiden (fenytoiini, karbamatsepiini, valproaatti, fenobarbitaali, lamotrigiini, gabapentiini, primidoni) pitoisuuksiin seerumissa ja että mainitut epilepsialääkkeet eivät vaikuta levetirasetaamin farmakokinetiikkaan.

Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa ei havaittu lapsipotilailla, joille annettiin levetirasetaamia enintään 60 mg/kg/vrk, ja tämä tulos vastaa havaintoja aikuisilla. Retrospektiivinen arvio farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista 4–17-vuotiailla epilepsiaa sairastavilla lapsilla ja nuorilla vahvisti, että suun kautta annetun levetirasetaamin käyttö lisäääkityksenä ei vaikuttanut samanaikaisesti annettujen karbamatsepiinin ja valproaatin vakaan tilan pitoisuuksiin seerumissa. Kuitenkin entsyymejä indusoivia epilepsialääkkeitä käyttävillä lapsilla levetirasetaamin puhdistuma kasvaa 20 %:lla. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

#### Probenesidi

Probenesidin (aine, joka estää erityistä munuaistiehyistä) on osoitettu annoksella 500 mg neljästi päivässä pienentävän päämetaboliitin, mutta ei levetirasetaamin munuaispuhdistumaa. Metaboliitin pitoisuudet jäivät kuitenkin pieniksi.

#### Metotreksaatti

Levetirasetaamin ja metotreksaatin samanaikaisen annon on raportoitu vähentävän metotreksaatin puhdistumaa, jolloin metotreksaatin pitoisuus veressä suurenee tai metotreksaatti säilyy veressä tavallista

pitempään ja voi aiheuttaa toksisuutta. Veren metotreksaatti- ja levetirasetaamipitoisuuksia on seurattava tarkoin, jos potilas saa samanaikaista hoitoa näillä kahdella lääkeaineella.

#### Oraaliset ehkäisyvalmisteet ja muut farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Levetirasetaami (1 000 mg päivässä) ei vaikuttanut oraalisten ehkäisyvalmisteiden (etinyyliestradioli ja levonorgestreeeli) farmakokinetiikkaan eikä endokriinisiin muuttujiin (luteinisoiva hormoni ja progesteroni). Levetirasetaami (2 000 mg päivässä) ei vaikuttanut digoksiiniin eikä varfariinin farmakokinetiikkaan, protrombiiniajat pysyivät muuttumattomina. Yhteiskäyttö digoksiinin, oraalisten ehkäisyvalmisteiden ja varfariinin kanssa ei vaikuttanut levetirasetaamin farmakokinetiikkaan.

#### Alkoholi

Tietoja levetirasetaamin ja alkoholin yhteisvaikutuksesta ei ole.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee antaa asiantuntijan neuvontaa. Levetirasetaamihoitoa on arvioitava, kun nainen suunnittelee raskautta. Kaikkien epilepsialääkkeiden tavoin myös levetirasetaamin äkillistä keskeyttämistä on vältettävä, sillä se voi aiheuttaa läpilyöntikohtauksia (*breakthrough*), joilla voi puolestaan olla vakavia seurauksia naiselle ja syntymättömälle lapselle.

Monoterapiaa on suosittava aina kuin mahdollista, koska hoitoon useilla epilepsialääkkeillä voi käytetyistä epilepsialääkkeistä riippuen liittyä monoterapiaan verrattuna korkeampi synnynnäisten epämuodostumien riski.

#### Raskaus

Huomattava määrä markkinoille tulon jälkeistä tietoa raskaana olevista naisista, jotka altistuivat levetirasetaamimonoterapialle (yli 1 800, joista yli 1 500 altistui raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana), ei viittaa vakavien synnynnäisten epämuodostumien riskin lisääntymiseen. Levetirasetaamin monoterapialle kohdussa altistuneiden lasten neurologisesta kehityksestä on saatavilla vain vähän tietoa. Nykyiset epidemiologiset tutkimukset (noin 100 lapsella) eivät kuitenkaan viittaa neurologisen kehityksen häiriöiden tai viivästymisen riskin lisääntymiseen.

Levetirasetaamia voi käyttää raskauden aikana, jos sitä huolellisen arvioinnin jälkeen pidetään kliinisesti tarpeellisena. Tällaisessa tapauksessa suositellaan pienintä tehokasta annosta.

Raskaudenaikaiset fysiologiset muutokset voivat vaikuttaa levetirasetaamin pitoisuuteen.

Levetirasetaamipitoisuuden pienenemistä plasmassa on havaittu raskauden aikana. Pieneneminen on voimakkaampaa raskauden viimeisen kolmanneksen aikana (enimmillään 60 % pitoisuudesta ennen raskautta). Levetirasetaamia saavien raskaana olevien naisten asianmukainen hoito tulee taata.

#### Imetys

Levetirasetaami erittyy ihmisen rintamaitoon, joten imettämistä ei suositella. Mikäli imetyksen aikana tarvitaan levetirasetaamihoitoa, tulisi hoidon hyödyt ja riskit punnita rintaruokinnan tärkeys huomioiden.

#### Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Kliinisiä tietoja ei ole, joten mahdollista riskiä ihmiselle ei tiedetä.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Levetirasetaamilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Koska yksilöllinen herkkyys vaihtelee, jotkut potilaat saattavat olla etenkin hoidon alussa tai annosta suurennettaessa uneliaita tai kokea muita keskushermostoon liittyviä oireita. Tämän vuoksi näille potilaille

suositellaan varovaisuutta tarkkuutta vaativissa tehtävissä, esim. autolla ajamisen ja koneiden käytön yhteydessä. Potilaita kehoitetaan välttämään autolla ajoa ja koneiden käyttämistä, kunnes on todettu, että heidän kykynsä tehdä näitä tehtäviä ei ole heikentynyt.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Turvallisuustietojen yhteenveto

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat nenänielun tulehdus, uneliaisuus, päänsärky, väsymys ja heitehuimaus. Seuraava haittavaikutusprofiili perustuu yhdistettyihin tutkimustuloksiin lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista, jotka kattoivat valmisteen kaikki käyttöaiheet. Yhteensä 3 416 potilasta sai levetirasetaamihoitoa. Näitä tietoja on täydennetty levetirasetaamihoitoa koskevilla tuloksilla vastaavista avoimista jatkotutkimuksista sekä valmisteen markkinoilletulon jälkeisillä kokemuksilla. Levettirasetaamin turvallisuusprofiili on yleisesti ottaen samankaltainen kaikissa ikäryhmissä (aikuis- ja lapsipotilailla) sekä kaikissa valmisteele hyväksytyissä epilepsian käyttöaiheissa. Koska altistus laskimoon annetulle levetirasetaamille oli vähäistä ja koska suun kautta ja laskimoon annettavat lääke muodot ovat biologisesti samanarvoisia, turvallisuustiedot laskimoon annettavasta levetirasetaamista perustuvat suun kautta käytettävään levetirasetaamiin.

##### Haittavaikutustaulukko

Kliinisistä tutkimuksista (aikuisilla, nuorilla, lapsilla ja yli 1 kuukauden ikäisillä imeväisillä) ja markkinoille tulon jälkeisestä seurannasta kertyneet tiedot haittavaikutuksista on lueteltu seuraavassa taulukossa kohde-elimien ja haittavaikutuksen yleisyyden mukaisesti. Haittavaikutukset on esitetty vakavuudeltaan alenevassa järjestyksessä, ja niiden yleisyys on ilmaistu seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ).

<u>Elinjärjestelmä</u> (MedDRA)	<u>Yleisyysluokka</u>			
	<u>Hyvin yleiset</u>	<u>Yleiset</u>	<u>Melko harvinaiset</u>	<u>Harvinaiset</u>
<u>Infektiot</u>	Nenänielun tulehdus			Infektio
<u>Veri ja imukudos</u>			Trombosytopenia, leukopenia	Pansytopenia, neutropenia, agranulosytoosi
<u>Immuunijärjestelmä</u>				Lääkeainehottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS), yliherkkyys (myös angioedeema ja anafylaksia)
<u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</u>		Ruokahaluttomuus	Painonlasku, painonnousu	Hyponatremia
<u>Psyykkiset häiriöt</u>		Masennus, vihamielisyys/ aggressiivisuus, ahdistuneisuus, unettomuus, hermostuneisuus/ ärtyneisyys	Itsemurhayritys, itsemurha-ajatukset, psykoottinen häiriö, poikkeava käyttäytyminen, aistiharha, vihantunne, sekavuustila, paniikkikohtaus, affektilabiilius/ mielialanvaihtelut, agitaatio	Itsemurha, persoonallisuus-häiriö, poikkeavat ajatukset, delirium

<u>Elinjärjestelmä</u> (MedDRA)	<u>Yleisyysluokka</u>			
	<u>Hyvin yleiset</u>	<u>Yleiset</u>	<u>Melko harvinaiset</u>	<u>Harvinaiset</u>
<u>Hermosto</u>	Uneliaisuus, päänsärky	Kouristus, tasapainohäiriö, heitehuimaus, letargia, vapina	Muistinmenetys, muistin heikkeneminen, koordinaatiohäiriö/ ataksia, tuntoharhat, tarkkaavaisuuden häiriintyminen	Koreoatetoosi, dyskinesia, hyperkinesia, kävelyn häiriö, enkefalopatia
<u>Silmät</u>			Kaksoiskuvat, näön hämärtyminen	
<u>Kuulo ja tasapainoelin</u>		Kiertohuimaus		
<u>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</u>		Yskä		
<u>Ruoansulatuselimistö</u>		Vatsakipu, ripuli, dyspepsia, oksentelu, pahoinvointi		Haimatulehdus
<u>Maksa ja sappi</u>			Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeista	Maksan vajaatoiminta, maksatulehdus
<u>Iho ja ihonalainen kudos</u>		Ihottuma	Hiustenlähtö, ekseema, kutina	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme
<u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u>			Lihashyökkös, lihaskipu	Rabdomyolyysi ja veren kreatiinihämöglobiinin suureneminen*
<u>Munuaiset ja virtsatie</u>				Akuutti munuaisvaurio
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>		Voimattomuus/väsymys		
<u>Vammat ja myrkytykset</u>			Vamma	

\* Esiintyvyys merkitsevästi suurempi japanilaispotilailla kuin muilla potilailla.

#### Kuvaus joistakin haittavaikutuksista

Ruokahaluttomuuden riski on suurempi, kun levetirasetaamia annetaan yhdessä topiramaatin kanssa.

Useissa alopesiatapauksissa hiukset kasvoivat takaisin, kun levetirasetaamin käyttö keskeytettiin.

Joissakin pansytopeniapauksissa todettiin luuydinloma.

Enkefalopatiatapauksia ilmeni yleensä hoidon alussa (muutamasta päivästä joihinkin kuukausiin hoidon aloittamisesta), ja ne hävisivät hoidon lopettamisen jälkeen.

#### Pediatriset potilaat

Levetirasetaamihoitoa on annettu sekä lumekontrolloiduissa että avoimissa jatkotutkimuksissa yhteensä 190:lle 1 kk–≤ 4-vuotiaalle potilaalle. Näistä potilaista 60 sai levetirasetaamihoitoa lumekontrolloiduissa



tutkimuksissa. Ikäryhmässä 4–16 vuotta levetirasetaamihoitoa on saanut yhteensä 645 potilasta sekä lumekontrolloiduissa että avoimissa jatkotutkimuksissa. Näistä potilaista 233 sai levetirasetaamihoitoa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa. Markkinoilletulon jälkeen saadut kokemukset levetirasetaamin käytöstä täydentävät näiden molempien pediatrien ikäryhmien tutkimustuloksia.

Lisäksi valmisteen myyntiluvan saamisen jälkeen on tehty tutkimus, jossa levetirasetaamille altistettiin 101 alle 1-vuotiasta imeväistä. Levetirasetaamilla ei tunnistettu mitään uusia turvallisuusseikkoja epilepsiaa sairastaneilla alle 1-vuotiailla imeväisillä.

Levetirasetaamin haittavaikutusprofiili on yleensä samankaltainen kaikissa ikäryhmissä ja kaikissa valmisteelle hyväksytyissä epilepsian käyttöaiheissa. Lapsipotilaita koskeneet turvallisuustulokset lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista olivat yhdenmukaiset aikuisten turvallisuusprofiilin kanssa lukuun ottamatta käyttäytymiseen ja psyykeen kohdistuneita haittavaikutuksia, jotka olivat yleisempiä lapsilla kuin aikuisilla. 4–16-vuotiailla lapsilla ja nuorilla raportoitiin muita ikäryhmiä tai kokonaisturvallisuusprofiilia useammin oksentelua (hyvin yleinen, 11,2 %), agitaatiota (yleinen, 3,4 %), mielialanvaihte lujaa (yleinen, 2,1 %), affektilabiiliutta (yleinen, 1,7 %), aggressiivisuutta (yleinen, 8,2 %), poikkeavaa käyttäytymistä (yleinen, 5,6 %) ja letargiaa (yleinen, 3,9 %). Imeväisillä ja lapsilla ikäryhmässä 1 kk–≤ 4 v raportoitiin muita ikäryhmiä tai kokonaisturvallisuusprofiilia enemmän ärtyneisyyttä (hyvin yleinen, 11,7 %) ja koordinaatiohäiriöitä (yleinen, 3,3 %).

Lapsipotilailla tehdyssä kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa turvallisuustutkimuksessa, jonka oli tarkoitus osoittaa valmisteen yhdenvertaisuus (non-inferiority), arvioitiin levetirasetaamin kognitiivisia ja neuropsykologisia vaikutuksia paikallisalkuisia kohtauksia saavilla 4–16-vuotiailla lapsilla. Siinä todettiin, että levetirasetaami ei eronnut (oli yhdenvertainen) lumelääkkeestä tutkimussuunnitelman mukaisen populaation Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite -pisteiden muutoksessa lähtötilanteeseen nähden. Käytökselliseen ja emotionaaliseen toimintaan liittyvät tulokset osoittivat aggressiivisen käyttäytymisen pahentuneen levetirasetaamihoitoa saaneilla potilailla, mikä mitattiin standardoidusti ja systemaattisesti validoitua menetelmää (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist) käyttäen. Levetirasetaamihoitoa avoimessa pitkäkestoisessa jatkotutkimuksessa saaneilla potilailla ei kuitenkaan keskimääräisesti esiintynyt käytöksellisen ja emotionaalisen toimintakyvyn huononemista, etenkin heidän aggressiivista käyttäytymistä osoittavat mittarinsa eivät olleet huonontuneet lähtötilanteeseen nähden.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

Levetirasetaamin yliannoksilla on ilmaantunut uneliaisuutta, kiihtymystä, vihamielisyyttä, tajunnantason laskua, hengityslamaa ja koomaa.

### Yliannostuksen hoito

Levetirasetaamille ei ole spesifistä vastalääkettä. Yliannoksen hoito on oireenmukaista, ja hemodialyysia voidaan käyttää. Dialyysin poisto-osuus on 60 % levetirasetaamille ja 74 % päämetaboliitille.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: epilepsialäkkeet, muut epilepsialäkkeet, ATC-koodi: N03AX14.

Vaikuttava aine, levetirasetaami, on pyrrolidoni johdos ( $\alpha$ -etyyli-2-okso-1-pyrrolidiiniasetamidin S-enantiomeeri). Se ei ole kemiallisesti sukua muille tunnetuille antiepileptisesti vaikuttaville lääkeaineille.

#### Vaikutusmekanismi

Levetirasetaamin vaikutusmekanismia ei ole vielä tarkalleen selvitetty. *In vitro* ja *in vivo* tehdyt kokeet viittaavat siihen, että levetirasetaami ei vaikuta solun perusominaisuuksiin eikä normaaliin neurotransmissioon.

*In vitro* tehdyt kokeet osoittavat, että levetirasetaami vaikuttaa neuronien  $Ca^{2+}$ -ionikonsentraatioon estämällä osittain N-tyyppin  $Ca^{2+}$ -virtausta ja vähentämällä  $Ca^{2+}$ -ionien vapautumista neuronivarastoista. Lisäksi se kumoo osittain sinkin ja  $\beta$ -karboliinien aikaansaamaa GABA- ja glysiinivälitteisen virtauksen vähenemistä. Lisäksi levetirasetaamin on todettu *in vitro* tehdyissä kokeissa sitoutuvan spesifiseen kohtaan jyräjän aivokudoksessa. Tämä sitoutumiskohta on synapsirakkulan proteiini 2A, jonka uskotaan osallistuvan vesikkelifusioon ja neurotransmitterin eksosytoosiin. Levetirasetaamin ja samantyyppisten analogien affiniteettijärjestys sitoutumisessa synaptiseen rakkulaproteiiniin 2A korreloi niiden kouristuksenestotehoon hiiren audiogeenisessä epilepsiamallissa. Tämä havainto viittaa siihen, että levetirasetaamin ja synaptisen rakkulaproteiinin 2A vuorovaikutus näyttää olevan osallisena tämän lääkkeen antiepileptisessä vaikutusmekanismissa.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Levetirasetaami estää useissa eläinmalleissa paikallisalkuisia ja primaaristi yleistyviä kohtauksia, mutta sillä ei ole kouristuksia edistävä vaikutusta. Päämetaboliitti on inaktiivinen. Ihmisellä aktiivisuus sekä paikallisalkuisissa että yleistyvissä epileptisissä tiloissa (epilepsian kaltaiset purkaukset / vilkkuvalon aiheuttama vaste) vahvistaa levetirasetaamin laajan farmakologisen profiilin.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

*Lisälääkkeenä epilepsiapotilaiden paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoidossa aikuisilla, nuorilla ja vähintään 4-vuotiailla lapsilla*

Levetirasetaamin teho on osoitettu aikuisilla kolmessa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joissa levetirasetaamia annettiin 1 000 mg, 2 000 mg tai 3 000 mg päivässä jaettuna kahteen osa-annokseen ja hoidon kesto oli enintään 18 viikkoa. Yhdistetyn analyysin mukaan prosenttiosuus potilaista, joilla paikallisalkuisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 % lähtöarvosta, kun käytettiin vakaata annosta (12/14 viikkoa), oli 27,7 % levetirasetaamiannoksen ollessa 1 000 mg, 31,6 % levetirasetaamiannoksen ollessa 2 000 mg ja 41,3 % levetirasetaamiannoksen ollessa 3 000 mg. Lumelääkettä saaneiden ryhmässä vastaava prosenttiosuus oli 12,6 %.

#### *Pediatriset potilaat*

Levetirasetaamin teho on osoitettu lapsilla (4–16-vuotiailla) kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 198 potilasta ja hoidon kesto oli 14 viikkoa. Tässä tutkimuksessa potilaat saivat levetirasetaamia vakaalla annoksella 60 mg/kg päivässä (kahdesti päivässä annosteltuna). 44,6 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä ja 19,6 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä paikallisalkuisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 % lähtöarvosta. Hoidon jatkuessa pitkäkestoisesti 11,4 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 6 kuukauteen ja 7,2 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 1 vuoteen. Lumekontrolloidussa kliinisissä tutkimuksissa levetirasetaamille on altistettu 35 alle 1-vuotiasta

imeväistä, joilla oli paikallisalkuisia kohtauksia. Näistä potilaista vain 13 oli alle 6 kuukauden ikäisiä.

*Ainoana epilepsialääkkeenä paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoidossa vähintään 16-vuotiailla potilailla, joilla on äskettäin diagnosoitu epilepsia*

Levetirasetaamin teho ainoana epilepsialääkkeenä osoitettiin kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa tutkimuksessa, jossa levetirasetaamia verrattiin säädellysti karbamatsepiinia vapauttavaan lääkevalmisteeseen (ei huonompi kuin -vertailu) 576:lla vähintään 16-vuotiaalla potilaalla, joilla on äskettäin diagnosoitu epilepsia. Potilailla piti esiintyä provosoimattomia paikallisalkuisia kohtauksia tai pelkästään yleistyneitä toonis-kloonisia kohtauksia. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko säädellysti karbamatsepiinia vapauttavaa lääkevalmistetta 400–1 200 mg päivässä tai levetirasetaamia 1 000–3 000 mg päivässä ja vasteesta riippuen hoidon kesto oli enintään 121 viikkoa.

6 kuukauden kohtaukseton jakso saatiin 73,0 % :lla potilaista levetirasetaamiryhmässä ja 72,8 % :lla potilaista karbamatsepiiniryhmässä; korjattu absoluuttinen ero hoitojen välillä oli 0,2 % (95 % lv: -7,8; 8,2). Yli puolella tutkimushenkilöistä kohtauksia ei esiintynyt 12 kuukauden aikana (56,6 % :lla potilaista levetirasetaamiryhmässä ja 58,5 % :lla potilaista karbamatsepiiniryhmässä).

Kliinistä hoitokäytäntöä noudattavassa tutkimuksessa voitiin osalta potilaista, joilla levetirasetaamilla saatiin lisälääkkeenä hyvä vaste, purkaa muu samanaikainen epilepsialääkitys (36 aikuista potilasta 69:stä).

*Lisälääkkeenä nuoruusiän myoklonista epilepsiaa sairastavien potilaiden myoklonisten kohtausten hoidossa aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla*

Levetirasetaamin teho osoitettiin 16 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa vähintään 12-vuotiaalla potilaalla, joilla on idiopaattinen yleistynyt epilepsia ja myoklonisia kohtauksia erilaisissa oireyhtymissä. Suurimmalla osalla potilaista oli nuoruusiän myokloninen epilepsia. Tässä tutkimuksessa 58,3 % :lla potilaista levetirasetaamiryhmässä (annos 3 000 mg päivässä jaettuna kahteen osa-annokseen) ja 23,3 % :lla potilaista lumelääkeryhmässä myoklonisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 %. Hoidon jatkuessa pitkäkestoisesti 28,6 % :lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 6 kuukauteen ja 21,0 % :lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 1 vuoteen.

*Lisälääkkeenä idiopaattista yleistynyttä epilepsiaa sairastavien potilaiden primaarisesti yleistyvien toonis-kloonisten kohtausten hoidossa aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla*

Levetirasetaamin teho osoitettiin 24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa aikuisilla, nuorilla ja pienellä määrällä lapsia, joilla on idiopaattinen yleistynyt epilepsia ja primaarisesti yleistyviä toonis-kloonisia kohtauksia erilaisissa oireyhtymissä (nuoruusiän myokloninen epilepsia, nuoruusiän poissaoloepilepsia, lapsuusiän poissaoloepilepsia tai epilepsia, jossa grand mal -kohtauksia esiintyy herätessä). Tässä tutkimuksessa levetirasetaamia annettiin aikuisille ja nuorille 3 000 mg päivässä ja lapsille 60 mg/kg päivässä jaettuna kahteen osa-annokseen.

72,2 % :lla potilaista levetirasetaamiryhmässä ja 45,2 % :lla potilaista lumelääkeryhmässä primaarisesti yleistyvien toonis-kloonisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 %. Hoidon jatkuessa pitkäkestoisesti 47,4 % :lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 6 kuukauteen ja 31,5 % :lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 1 vuoteen.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

Levetirasetaamin farmakokineettinen profiili on karakterisoitu oraalisen annon jälkeen. 1 500 mg:n kerta-annos levetirasetaamia laimennettuna 100 ml:aan yhteensopivaa laimenninta ja infusoina laskimoon 15 minuutin kuluessa on bioekvivalentti 1 500 mg:n levetirasetaamiannokseen otettuna suun kautta kolmena 500 mg:n tablettina.

Levetirasetaamia annettiin laskimoon infusoina annoksella jopa 4 000 mg laimennettuna 100 ml:aan 0,9 % natriumkloridiliuosta 15 minuutin ajan sekä jopa 2 500 mg laimennettuna 100 ml:aan 0,9 %

natriumkloridia 5 minuutin ajan ja tulokset arvioitiin. Farmakokinetiikka ja turvallisuusprofiilit eivät viitanneet mihinkään turvallisuusriskiin.

Levetirasetaami on hyvin liukeneva ja hyvin läpäisevä yhdiste. Farmakokinetiikka on lineaarinen ja sekä yksilöllinen että yksilöiden välinen vaihtelu on vähäistä. Puhdistuma ei muutu toistuvassa annostuksessa. Levetirasetaamin ajasta riippumaton farmakokineettinen profiili todettiin myös annettaessa 1 500 mg infuusiona laskimoon 4 päivän ajan kahdesti päivässä annosteltuna.

Sukupuolen, rodun tai vuorokausirytmien aiheuttamaa vaihtelua ei ole todettu. Farmakokinetiikka on samanlainen terveillä vapaaehtoisilla ja epilepsiaa sairastavilla potilailla.

### Aikuiset ja nuoret

#### Jakautuminen

Huippupitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ) oli  $51 \pm 19 \mu\text{g/ml}$  (aritmeettinen keskiarvo  $\pm$  keskihajonta), kun 17 koehenkilölle annettiin kerta-annoksena 1 500 mg levetirasetaamia laskimoon infuusiona 15 minuutin ajan.

Tietoa lääkkeen jakautumisesta ihmisen kudoksiin ei ole.

Levetirasetaami ja sen päämetaboliitti eivät sitoudu merkittävästi plasman proteiineihin ( $< 10\%$ ).

Levetirasetaamin jakaantumistilavuus on noin 0,5–0,7 l/kg, mikä vastaa elimistön koko nestetilavuutta.

#### Biotransformaatio

Levetirasetaamista metaboloituu ihmisessä vain pieni osuus. Päämetaboliareitti (24 % annoksesta) on asetamidiryhmän entsyymattinen hydrolyysi. Päämetaboliitin, ucb L057, muodostuminen ei tapahdu maksan sytokromi  $P_{450}$ -isoentsyymien avulla. Asetamidiryhmän hydrolyysi tapahtuu useissa eri kudoksissa, kuten verisoluissa. Metaboliitti ucb L057 on farmakologisesti inaktiivinen.

Lisäksi on identifioitu kaksi muuta metaboliittia. Toinen muodostuu pyrrolidiinirenkaan hydrolysoituessa (1,6 % annoksesta) ja toinen pyrrolidiinirenkaan avautuessa (0,9 % annoksesta).

Muiden tunnistamattomien metaboliittien osuus on vain 0,6 % annoksesta.

Enantiomeerin muuttumista toiseen muotoon ei tapahdu levetirasetaamille tai sen päämetaboliitille *in vivo*.

*In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että levetirasetaami ja sen päämetaboliitti eivät estä ihmisen tärkeimpiä maksan sytokromi  $P_{450}$ -isoentsyymejä (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 1A2) eivätkä glukuronyylitransferaaseja (UGT1A1 ja UGT1A6) eivätkä vaikuta ihmisen epoksidihydroksylaasin aktiivisuuteen. Levetirasetaami ei vaikuta myöskään valproaatin glukuronidaatioon *in vitro*. Levetirasetaamilla oli vähän tai ei lainkaan vaikutusta CYP1A2-, SULT1E1- tai UGT1A1-maksaentsyymeihin ihmisen maksasoluviljelmässä. Levetirasetaami indusoi lievästi CYP2B6- ja CYP3A4-entsyymejä. *In vitro* ja *in vivo* -yhteisvaikutustutkimukset oraalisten ehkäisyvalmisteiden, digoksiinin ja varfariinin kanssa osoittavat, ettei merkittävää entsyymi-induktiota *in vivo* ole odotettavissa. Tästä johtuen levetirasetaamin interaktiot muiden lääkeaineiden kanssa (tai päinvastoin) ovat epätodennäköisiä.

#### Eliminaatio

Puoliintumisaika plasmassa on aikuisilla  $7 \pm 1$  tuntia eikä se muutu annoksen tai antotavan muuttuessa eikä toistuvan annostelun yhteydessä. Kokonaispuhdistuman keskiarvo on 0,96 ml/min/kg.

Eritys tapahtuu pääosin virtsaan, keskimäärin 95 % annoksesta (noin 93 % annoksesta on erittynyt 48 tunnin aikana). Ulosteeeseen erittyy vain 0,3 % annoksesta.

Ensimmäisten 48 tunnin aikana levetirasetaamista erittyy virtsaan kumulatiivisesti 66 % annoksesta ja vastaavasti päämetaboliitista 24 %.

Levetirasetaamin munuaispuhdistuma on 0,6 ml/min/kg ja ucb L057:n 4,2 ml/min/kg. Tämä osoittaa, että

levetirasetaami erittyy suodattamalla munuaiskeräsistä, mutta imeytyy takaisin munuaistiehyistä, ja että päämetaboliitti erittyy samoin munuaiskeräsistä suodattamalla mutta sen lisäksi myös aktiivisesti munuaistiehyistä.

Levetirasetaamin erityys on suhteessa kreatiniinipuhdistumaan.

### Iäkkäät

Iäkkäillä puoliintumisaika on pidentynyt noin 40 % (10–11 tuntia). Tämä johtuu iäkkäiden munuaistoiminnan heikkenemisestä (ks. kohta 4.2).

### Munuaisten vajaatoiminta

Levetirasetaamin ja sen päämetaboliitin näennäinen puhdistuma on verrannollinen kreatiniinipuhdistumaan. Sen vuoksi potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, suositellaan Levetiracetam 1A farman päivittäisen ylläpitoannoksen pienentämistä potilaan kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Vastaavasti aikuisilla myöhäisvaiheen munuaispotilailla, joilla oli anuria, puoliintumisaika oli noin 25 tuntia dialyysien välisenä aikana ja 3,1 tuntia dialyysin aikana.

Tavanomaisen 4 tuntia kestävä dialyysin aikana poistui 51 % levetirasetaamista.

### Maksan vajaatoiminta

Lievä ja keskivaikea maksan vajaatoiminta eivät vaikuta merkittävästi levetirasetaamin puhdistumaan. Useimmilla vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla levetirasetaamin puhdistuma on pienentynyt yli 50 %, mikä johtuu samanaikaisesta munuaisten vajaatoiminnasta (ks. kohta 4.2).

### Pediatriset potilaat

#### *Lapset (4–12-vuotiaat)*

Levetirasetaamin farmakokinetiikkaa lapsipotilailla laskimonsisäisen annon jälkeen ei ole tutkittu. Levetirasetaamin farmakokineettisten ominaisuuksien, farmakokinetiikan aikuisilla laskimonsisäisen annon jälkeen ja lapsilla suun kautta annon jälkeen perusteella altistuksen (AUC) levetirasetaamille oletetaan olevan samanlainen 4–12-vuotiailla lapsilla laskimonsisäisen ja suun kautta annon jälkeen.

Levetirasetaamin puoliintumisaika epilepsiaa sairastavilla lapsilla (6–12-vuotiailla) oli 6,0 tuntia suun kautta annetun kerta-annoksen (20 mg/kg) jälkeen. Potilaan painoon suhteutettu kokonaispuhdistuma oli 30 % suurempi kuin aikuisilla epilepsiapotilailla.

Levetirasetaami imeytyi nopeasti epilepsiaa sairastavilla lapsilla (4–12-vuotiailla) toistuvan oraalisen annostelun jälkeen (20–60 mg/kg/vrk). Huippupitoisuus plasmassa havaittiin 0,5–1 tunnin kuluttua annostelun jälkeen. Huippupitoisuus plasmassa ja AUC-arvo kasvoivat lineaarisesti ja annoksesta riippuvaisesti. Eliminaation puoliintumisaika oli keskimäärin 5 tuntia. Näennäinen puhdistuma oli 1,1 ml/min/kg.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Haittavaikutukset, joita ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa, mutta joita todettiin rotilla ja vähäisemmässä määrin myös hiirillä, olivat adaptaatioon viittaavia maksamuutoksia, kuten maksan painon nousu ja keskilohkon hypertrofia sekä rasvakertymät ja kohonneet plasman maksaentsyymi-arvot; eläinten altistus oli samaa luokkaa kuin ihmisellä, ja muutoksilla saattaa olla merkitystä myös kliinisessä käytössä.

Rotilla annoksiin 1 800 mg/kg/vrk saakka (kuusinkertainen annos ihmiselle suurimpaan suositeltuun annokseen nähden kehon pinta-alan [ $\text{mg}/\text{m}^2$ ] tai altistuksen perusteella) vanhemmilla ja F1-sukupolvella ei

havaittu haitallisia reaktioita urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen eikä lisääntymiseen liittyviin toimintoihin.

Rotilla tehtiin kaksi alkion ja sikiön kehitystä selvittävää tutkimusta annoksilla 400 mg/kg/vrk, 1 200 mg/kg/vrk ja 3 600 mg/kg/vrk. Annoksella 3 600 mg/kg/vrk vain toisessa näistä kahdesta alkion ja sikiön kehitystä selvittävästä tutkimuksesta havaittiin sikiön painon vähäistä vähenemistä ja siihen liittyvää luuston muutosten/lievien poikkeavuuksien marginaalista lisääntymistä. Alkiokuolleisuuteen kohdistuvaa vaikutusta ei todettu eikä epämuodostumien ilmaantuvuus ollut lisääntynyt. Tiineille naarasrotille haitaton annos (NOAEL, No Observed Adverse Effect Level) oli 3 600 mg/kg/vrk (12 kertaa ihmiselle suositeltu suurin vuorokausiannos kehon pinta-alan [ $\text{mg}/\text{m}^2$ ] perusteella laskettuna) ja sikiöille 1 200 mg/kg/vrk.

Kaniineilla tehtiin neljä alkion ja sikiön kehitystä selvittävää tutkimusta annoksilla 200 mg/kg/vrk, 600 mg/kg/vrk, 800 mg/kg/vrk, 1 200 mg/kg/vrk ja 1 800 mg/kg/vrk. Annos 1 800 mg/kg/vrk aiheutti emolle huomattavaa toksisuutta ja sikiön painon laskua, johon liittyi suurentunutta sikiön sydämen ja verisuoniston/luuston poikkeavuuksien ilmaantuvuutta. Haitaton annos (NOAEL) oli emoilta  $< 200 \text{ mg/kg/vrk}$  ja sikiöille 200 mg/kg/vrk (vastaa suurinta ihmiselle suositeltua vuorokausiannosta kehon pinta-alan [ $\text{mg}/\text{m}^2$ ] perusteella laskettuna).

Peri- ja postnataalista kehitystä tutkittiin rotilla levetirasetaamiannoksilla 70 mg/kg/vrk, 350 mg/kg/vrk ja 1 800 mg/kg/vrk. Haitaton annos (NOAEL) F0-naaraille, samoin kuin F1-jälkeläisten eloonjäännin, kasvun ja kehityksen kannalta vieroitukseen saakka, oli  $\geq 1 800 \text{ mg/kg/vrk}$  (6 kertaa ihmiselle suositeltu suurin vuorokausiannos kehon pinta-alan [ $\text{mg}/\text{m}^2$ ] perusteella laskettuna).

Vastasyntyneillä ja nuorilla rotilla ja koirilla tehdyt eläintutkimukset osoittivat, että haitallisia vaikutuksia ei havaittu missään tavallisissa kehittymisen tai henkisen kypsymisen päätapahtumissa annoksilla aina 1 800 mg/kg/vrk saakka (6–17 kertaa ihmiselle suositeltu suurin vuorokausiannos kehon pinta-alan [ $\text{mg}/\text{m}^2$ ] perusteella laskettuna).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumasetaattitrihydraatti  
Natriumkloridi  
Etikkahappo, väkevä  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

Mikrobiologisesti katsoen tuote tulee käyttää välittömästi laimentamisen jälkeen. Jos tuotetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Ne eivät normaalisti ole enempää kuin 24 tuntia 2–8 °C:ssa, jollei laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

## 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytysolosuhteet: ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten on kirkkaassa lasisessa tyyppin I injektiopullossa, jossa on teflonpäällysteinen bromobutylikumitulppa ja alumiini/propyleeni-repäisy suljin (flip-off). Injektiopullot on pakattu pahvikoteloon.

Pakkauskoot: 1 x 5 ml, 5 x 5 ml tai 10 x 5 ml injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Katso taulukosta 1 Levetiracetam 1A Farma-konsentraatin suositeltu valmistus ja annostelu, jotta kokonaisvuorokausiannokseksi saadaan 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg tai 3 000 mg levetirasetamia kahtena annoksena.

Taulukko 1. Levetiracetam 1A Farma -konsentraatin valmistus ja annostelu

Annos	Tarvittava määrä	Laimentimen määrä	Infuusioaika	Antotiheys	Kokonaisvuorokausiannos
250 mg	2,5 ml (puolet 5 ml:n pullosta)	100 ml	15 minuuttia	2 kertaa päivässä	500 mg/vrk
500 mg	5 ml (yksi 5 ml:n pullo)	100 ml	15 minuuttia	2 kertaa päivässä	1000 mg/vrk
1000 mg	10 ml (kaksi 5 ml:n pulloa)	100 ml	15 minuuttia	2 kertaa päivässä	2000 mg/vrk
1500 mg	15 ml (kolme 5 ml:n pulloa)	100 ml	15 minuuttia	2 kertaa päivässä	3000 mg/vrk

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain kertakäyttöön, ja kaikki käyttämätön liuos on hävitettävä.

Levetiracetam 1A Farma-konsentraatti oli fysikaalisesti yhteensopiva ja kemiallisesti stabiili, kun sitä sekoitettiin seuraavien liuottimien kanssa, ainakin 24 tunnin ajan ja säilytettynä PVC-pusseissa kontrolloidussa huoneenlämpötilassa 15–25 °C.

Laimentimet:

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioneste
- laktatoitu Ringerin injektioneste
- 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektioneste

Lääkevalmistetta, jossa on havaittavissa hiukkasia tai värinmuutosta, ei tule käyttää.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

1A Farma  
Edvard Thomsens Vej 13  
2300 Kööpenhamina S  
Tanska

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

36362

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.01.2019

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

02.12.2019