

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Levetiracetam STADA 100 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 100 mg levetirasetaamia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi millilitra sisältää 2,5 mg metyyliiparahydroksibentsoattia (E218), 300 mg nestemäistä maltitolia (E965), 14,8 mg natriumia ja 0,0016 mg bentsyylialkoholia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos.
Kirkas neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Levetiracetam STADA on tarkoitettu ainoaksi epilepsialääkkeeksi paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoitoon aikuisille ja yli 16-vuotiaille nuorille, joilla on äskettäin diagnosoitu epilepsia.

Levetiracetam STADA on tarkoitettu lisälääkkeeksi

- epilepsiapotilaiden paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoitoon aikuisille, nuorille, lapsille, ja imeväisikäisille 1 kuukauden iästä lähtien
- nuoruusiän myoklonista epilepsiaa sairastavien potilaiden myoklonisten kohtausten hoitoon aikuisille ja yli 12-vuotiaille nuorille
- idiopaattista yleistynyttä epilepsiaa sairastavien potilaiden primaarisesti yleistyvien toniskloonisten kohtausten hoitoon aikuisille ja yli 12-vuotiaille nuorille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Ainoana lääkkeenä aikuisille ja yli 16-vuotiaille nuorille

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

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. Annostusta voidaan muuttaa lisäämällä tai vähentämällä vuorokausiannosta 500 mg kaksi kertaa päivässä 2–4 viikon välein.

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; yli 6 kuukauden ikäisillä imeväisillä, alle 50 kg:n painoisilla lapsilla ja nuorilla annosta ei saa laskea enempää kuin 10 mg/kg kaksi kertaa päivässä kahden viikon välein; alle 6 kuukauden ikäisillä imeväisillä annosta ei saa laskea enempää kuin 7 mg/kg kaksi kertaa päivässä kahden viikon välein).

Erytispotilasryhmät

Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)

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

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 kreatiinipitoisuus (mg/dl) ja sijoittamalla se seuraavaan kaavaan:

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

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 vähintään 50 kg painoisilla nuorilla:

Ryhmä	Kreatiniinipuhdistuma (ml/min/1,73 m ²)	Annostus 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 ⁽¹⁾	-	500–1 000 mg kerran päivässä ⁽²⁾

(1) 750 mg levetirasetaamia on suositeltava aloitusannos ensimmäisenä hoitopäivänä.

(2) 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 CLcr (ml/min/1,73 m²) voidaan arvioida määrittämällä seerumin kreatiinipitoisuus (mg/dl) ja sijoittamalla se seuraavaan kaavaan (Schwartzin laskukaava):

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Pituus (cm) x ks}}{\text{Seerumin kreatiniini (mg/dl)}}$$

ks = 0,45 täysiaikaisina syntyneistä vauvoista 1 vuoden ikään; 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	Kreatiniinipuhdistuma (ml/min/1,73 m ²)	Annostus ja antotiheys ⁽¹⁾	
		1–6 kuukauden ikäiset imeväiset	6–23 kuukauden ikäiset imeväiset, alle 50 kg:n painoiset lapset ja nuoret
Normaali	> 80	7–21 mg/kg (0,07–0,21 ml/kg) kahdesti päivässä	10–30 mg/kg (0,10– 0,30 ml/kg) kahdesti päivässä
Lievä	50–79	7–14 mg/kg (0,07–0,14 ml/kg) kahdesti päivässä	10–20 mg/kg (0,10– 0,20 ml/kg) kahdesti päivässä
Keskivaikea	30–49	3,5–10,5 mg/kg (0,035– 0,105 ml/kg) kahdesti päivässä	5–15 mg/kg (0,05– 0,15 ml/kg) kahdesti päivässä
Vaikea	< 30	3,5–7 mg/kg (0,035– 0,07 ml/kg) kahdesti päivässä	5–10 mg/kg (0,05– 0,10 ml/kg) kahdesti päivässä
Myöhäisvaiheen munuaissairaus – dialyysipotilas	--	7–14 mg/kg (0,07–0,14 ml/kg) kerran päivässä (2) (4)	10–20 mg/kg (0,10– 0,20 ml/kg) kerran päivässä ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Levetiracetam STADA oraaliliuosta tulee käyttää alle 250 mg:n annoksiin; annoksiin, jotka eivät ole 250 mg:n kerrannaisia, annossuositus ei ole saavutettavissa ottamalla useampia tabletteja ja potilaille, jotka eivät voi niellä tabletteja.

⁽²⁾ kyllästysannosta 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) levetirasetaamia suositellaan ensimmäisenä hoitopäivänä.

⁽³⁾ kyllästysannosta 15 mg/kg (0,15 ml/kg) levetirasetaamia suositellaan ensimmäisenä hoitopäivänä.

⁽⁴⁾ Dialyysin jälkeen suositellaan lisäannosta 3,5–7 mg/kg (0,035–0,07 ml/kg).

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

Maksan vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa lievässä tai keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa. Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa kreatiniinipuhdistuma ei välttämättä anna todellista kuvaa munuaisten vajaatoiminnan asteesta. Tämän vuoksi suositellaan päivittäisen ylläpitoannoksen pienentämistä 50 %:lla, jos kreatiniinipuhdistuma on < 60 ml/min/1,73 m².

Pediatriset potilaat

Lääkärin on määrättävä potilaalle hänen ikänsä, painonsa ja annostuksensa perusteella sopivin lääkemuoto, pakkauskoko ja vahvuus.

Levetirasetaamioraaliliuos on suositeltavin lääkemuoto imeväisille ja alle 6-vuotiaille lapsille. Saatavilla olevat tablettivahvuudet eivät sovellu aloitushoidoksi alle 25 kg painoisille lapsille, potilaille, joilla on nielemisvaikeuksia, eikä alle 250 mg annoksille. Kaikissa edellä mainituissa tapauksissa tulisi käyttää levetirasetaamioraaliliuosta.

Ainoana lääkkeenä

Levetirasetamin turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 16-vuotiaiden nuorten hoidossa ainoana lääkkeenä ei ole varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla.

Lisälääkkeenä 6–23 kuukauden ikäisille imeväisille, 2–11-vuotiaille lapsille ja 12–17-vuotiaille nuorille (< 50 kg)

Aloitusannos on 10 mg/kg kaksi kertaa päivässä.

Kliinisestä vasteesta ja siedettävyydestä 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.

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

Annostussuosituks¹ vähintään 6 kuukauden ikäisille imeväisille, lapsille ja nuorille:

Paino	Aloitusannos:	Enimmäisannos:
	10 mg/kg kaksi kertaa päivässä	30 mg/kg kaksi kertaa päivässä
6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0,6 ml) kaksi kertaa päivässä	180 mg (1,8 ml) kaksi kertaa päivässä
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 ml) kaksi kertaa päivässä	300 mg (3 ml) kaksi kertaa päivässä
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 ml) kaksi kertaa päivässä	450 mg (4,5 ml) kaksi kertaa päivässä
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) kaksi kertaa päivässä	600 mg (6 ml) kaksi kertaa päivässä
25 kg	250 mg kaksi kertaa päivässä	750 mg kaksi kertaa päivässä
Yli 50 kg ⁽²⁾	500 mg kaksi kertaa päivässä	1 500 mg kaksi kertaa päivässä

⁽¹⁾ Lapsilla, jotka painavat ≤ 25 kg, hoito tulisi mieluiten aloittaa Levetiracetam STADA 100 mg/ml oraaliuoksella.

⁽²⁾ Annostus lapsille ja nuorille, jotka painavat 50 kg tai enemmän, on sama kuin aikuisille.

Liittämissi hoito 1–6 kuukauden ikäisille imeväisille

Aloitusannos on 7 mg/kg kaksi kertaa päivässä.

Kliinisestä vasteesta ja siedettävyydestä riippuen vuorokausiannos voidaan nostaa annokseen 21 mg/kg kaksi kertaa päivässä. Annosta ei saa muuttaa enempää kuin lisäämällä tai vähentämällä vuorokausiannosta 7 mg/kg kaksi kertaa päivässä kahden viikon välein. Matalinta tehokasta annosta tulee käyttää.

Imeväisikäisten hoito on aloitettava Levetiracetam STADA 100 mg/ml oraaliuoksella.

Annossuosituks¹ 1– < 6 kuukauden ikäisille imeväisille:

Paino	Aloitusannos:	Enimmäisannos:
	7 mg/kg kaksi kertaa päivässä	21 mg/kg kaksi kertaa päivässä
4 kg	28 mg (0,3 ml) kaksi kertaa päivässä	84 mg (0,85 ml) kaksi kertaa päivässä
5 kg	35 mg (0,35 ml) kaksi kertaa päivässä	105 mg (1,05 ml) kaksi kertaa päivässä
7 kg	49 mg (0,5 ml) kaksi kertaa päivässä	147 mg (1,5 ml) kaksi kertaa päivässä

Valmistetta on saatavana kolme eri pakkauskokoa:

- 300 ml:n pullo ja 10 ml:n mittaruisku (josta saadaan enintään 1 000 mg levetirasetaamia), jossa on mitta-asteikko (yksi mittaväli 0,25 ml vastaa 25 mg).
Tämä pakkauskoko on määrättävä vähintään 4-vuotiaille lapsille, nuorille ja aikuisille.
- 150 ml:n pullo ja 3 ml:n mittaruisku (josta saadaan enintään 300 mg levetirasetaamia), jossa on mitta-asteikko (yksi mittaväli 0,1 ml vastaa 10 mg).
Annostelutarkkuuden varmistamiseksi tämä pakkauskoko on määrättävä vähintään 6 kuukauden, mutta alle 4 vuoden ikäisille imeväisille ja pikkulapsille.
- 150 ml:n pullo ja 1 ml:n mittaruisku (josta saadaan enintään 100 mg levetirasetaamia), jossa on mitta-asteikko (yksi mittaväli 0,05 ml vastaa 5 mg).
Annostelutarkkuuden varmistamiseksi tämä pakkauskoko on määrättävä 1 kuukauden, mutta alle 6 kuukauden ikäisille imeväisille.

Antotapa

Levetiracetam STADA oraaliliuos on tarkoitettu suun kautta otettavaksi.

Oraaliliuos voidaan laimentaa lasilliseen vettä tai vauvan tuttipulloon ja voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai ilman. Suun kautta tapahtuvassa annostelussa levetirasetaamin kitkerä maku voi tuntua.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai 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 pienentämistä. 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 verenkuva 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. Levetirasetaamihoidon 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

Levetiracetam STADA 100 mg/ml oraaliliuos sisältää metyyli parahydroksibentsoaattia (E218), mikä saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

Se sisältää myös maltitolia (E965). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per millilitra eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,0016 mg bentsyylialkoholia millilitrassa. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Tätä lääkevalmistetta ei tulisi käyttää yli viikon ajan alle 3-vuotiaille lapsille.

Suuria tilavuuksia tulee käyttää varoen ja vain, jos käyttö on välttämätöntä. Tämä koskee erityisesti raskaana olevia ja imettäviä naisia kumuloitumisen ja toksisuuden riskin (metabolinen asidoosi) vuoksi.

Suuria tilavuuksia tulee käyttää varoen ja vain, jos käyttö on välttämätöntä. Tämä koskee erityisesti potilaita, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta ja siten kumuloitumisen ja toksisuuden riski (metabolinen asidoosi).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Epilepsialääkkeet

Kliinisten tutkimusten tulokset aikuisilla osoittavat, että levetirasetaami ei vaikuta seuraavien epilepsialääkkeiden pitoisuuksiin seerumissa: fenytoiini, karbamatsepiini, valproaatti, fenobarbitaali, lamotrigiini, gabapentiini, primidoni ja että mainitut epilepsialääkkeet eivät vaikuta levetirasetaamin farmakokinetiikkaan.

Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa ei havaittu lapsipotilailla, joille annettiin levetirasetaamia jopa 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 lisälääkityksenä 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 jäävät 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 levonorgestrel) farmakokinetiikkaan, eikä endokriinisiin muuttujiin (luteinisoiva hormoni ja

progesteroni). Levetirasetaami (2 000 mg päivässä) ei vaikuttanut digoksiinin eikä varfariinin farmakokinetikkaan, protrombiiniajat pysyivät muuttumattomina. Yhteiskäyttö digoksiinin, oraalisten ehkäisyvalmisteiden ja varfariinin kanssa ei vaikuttanut levetirasetaamin farmakokinetikkaan.

Laksatiivit

Alentuneesta levetirasetaamin tehosta on yksittäisiä raportteja, kun osmoottista laksatiivia, makrogolia, on annettu samanaikaisesti suun kautta otetun levetirasetaamin kanssa. Siksi makrogolia ei pidä ottaa suun kautta tuntia ennen levetirasetaamin ottoa tai tuntia sen jälkeen.

Ruoka ja alkoholi

Ruoka ei vaikuta levetirasetaamista imeytyvään määrään, mutta imeytymisnopeus hidastuu hieman. 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 suositettava 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. Levetirasetaamimonoterapialle 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 äidinmaitoon, 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 koneidenkäyttökykyyn

Levetirasetaamilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. 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. Levetirasetaamin turvallisuusprofiili on yleisesti ottaen samankaltainen kaikissa ikäryhmissä (aikuis- ja lapsipotilailla) sekä kaikissa valmisteelle hyväksytyissä epilepsian käyttöaiheissa.

Haittavaikutustaulukko

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

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Yleisyysluokka			
	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset
Infektiot	Nenänielun tulehdus			Infektio
Veri ja imukudos			Trombosytopenia, leukopenia	Pansytopenia, neutropenia, agranulosytoosi
Immuunijärjestelmä				Lääkeainehottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (DRESS), yliherkkyys (myös angioedeema ja anafylaksia)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Anoreksia	Painonlasku, painonnousu	Hyponatremia
Psyykkiset häiriöt		Masennus, vihamielisyys/ aggressiivisuus, ahdistuneisuus, unettomuus, hermostuneisuus/ ärtyneisyys	Itsemurhayritys, itsemurha-ajatukset, psykoottinen häiriö, poikkeava käyttäytyminen, aistiharha, vihantunne, sekavuustila, paniikkikohtaus, affektilabiilius/ mielialanvaihte lutt, agitaatio	Itsemurha, persoonallisuushäiriö, poikkeavat ajatukset, delirium
Hermosto	Uneliaisuus, päänsärky	Kouristus, tasapainohäiriö,	Muistinmenetykset, muistin	Koreoatetoosi, dyskinesia,

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Yleisyysluokka			
	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset
		heitehuimaus, letargia, vapina	heikkeneminen, koordinaatiohäiriö/ ataksia, tuntoharhat, tarkkaavaisuuden häiriintyminen	hyperkinesia, kävelyn häiriö, enkefalopatia
Silmät			Kaksoiskuvat, näön hämärtyminen	
Kuulo ja tasapainoelin		Kiertohuimaus		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä		
Ruoansulatus-elimistö		Vatsakipu, ripuli, dyspepsia, oksentelu, pahoinvointi		Haimatulehdus
Maksa ja sappi			Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeista	Maksan vajaatoiminta, maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudος		Ihottuma	Hiuustenlähtö, ekseema, kutina	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihashyökkös, lihaskipu	Rabdomyolyysi ja veren kreatiini-kinaasi-pitoisuuden suureneminen *
Munuaiset ja virtsatiet				Akuutti munuaisvaurio
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Voimattomuus/väsymys		
Vammat ja myrkytykset			Vamma	

* Merkitsevästi yleisempi japanilaispotilailla kuin muilla potilailla.

Kuvaus joistakin haittavaikutuksista

Syömishäiriön 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.

Pediatriiset 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-vuotiaasta imeväistä. Levetirasetaamilla ei tunnistettu mitään uusia turvallisuusseikkoja epilepsiaa sairastaneilla alle 1-vuotiailla imeväisillä.

Levetirasetaamin haittavaikutusprofiili on yleensä samankaltainen kaikissa ikäryhmissä ja kaikissa valmistelle 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 %), mielialanvaihtelua (yleinen, 2,1 %), affektilabiiliutta (yleinen, 1,7 %), aggressiivisuutta (yleinen, 8,2 %), poikkeavaa käyttäytymistä (yleinen, 5,6 %) ja letargiaa (yleinen, 3,9 %). Pikkulapsilla ja lapsilla ikäryhmässä 1 kk–< 4 vuotta 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 lähtöryhmissä pysyneiden Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite -pisteiden muutoksessa lähtötilanteeseen nähden. Käytökselliseen ja emotionaaliseen toimintakykyyn 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 pahenemista, 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Levetirasetaamin yliannoksilla on ilmaantunut uneliaisuutta, kiihtymystä, aggressiivisuutta, tajunnan tason laskua, hengityslamaa ja koomaa.

Yliannostuksen hoito

Akuuteissa yliannostustapauksissa voidaan mahalaukku tyhjentää mahahuuhtelulla tai oksennuttamalla. Levetirasetaamille ei ole spesifistä vastalääkettä. Yliannoksen hoito on oireenmukaista ja hemodialyysia voidaan käyttää. Dialyysin hyötyosuus on 60 % levetirasetaamille ja

74 % päämetaboliitille.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: epilepsialäkkeet, muut epilepsialäkkeet, ATC-koodi: N03AX14. Vaikuttava aine, levetirasetaami, on pyrrolidonijohdos (α -etyyli-2-okso-1-pyrrolidiiniasetamidin S-enantiomeeri). Se ei ole kemiallisesti sukua muille tunnetuille antiepileptisille 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-tyypin Ca^{2+} -virtausta ja vähentämällä Ca^{2+} -ionien vapautumista neuronivarastoista. Lisäksi se kumoaa osittain sinkin ja β -karboliinien aikaansaamaa GABA- ja glysiinivälitteisen virtauksen vähenemistä. Levetirasetaamin on todettu *in vitro* tehdyissä kokeissa sitoutuvan spesifiseen kohtaan jyrksijän aivokudoksessa. Tämä sitoutumiskohta on synapsirakkulan proteiini 2A, jonka uskotaan osallistuvan vesikkelifuusioon ja neurotransmitterin eksosytoosiin. Levetirasetaamilla ja samantyyppisillä analogeilla on todettu saman luokan affiniteetti sitoutumisessa synaptiseen rakkulaproteiiniin 2A, mikä korreloi niiden kouristuksenestotehoon hiiren audiogeenisessä epilepsiamallissa. Tämä havainto viittaa siihen, että levetirasetaamin ja rakkulaproteiinin 2A vuorovaikutus näyttää olevan osallisena tämän lääkkeen antiepileptisessä vaikutuksessa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Lisälääkkeenä epilepsiapotilaiden paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoidossa aikuisilla, nuorilla, lapsilla ja yli 1 kuukauden ikäisillä imeväisillä.

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 jopa 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.

Levetirasetaamin tehoa tutkittiin lapsipotilailla (iältään 1 kuukaudesta alle 4-vuotiaisiin)

kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa oli mukana 116 potilasta ja jossa hoito kesti 5 päivää. Potilaille määrättiin tässä tutkimuksessa vuorokausiannos 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg tai 50 mg/kg oraaliliuosta heidän ikäänsä perustuvan titrausohjelman mukaisesti. Tässä tutkimuksessa annos 20 mg/kg/vrk titrattiin annokseen 40 mg/kg/vrk iältään kuukauden, mutta alle kuuden kuukauden ikäisille imeväisille, ja annos 25 mg/kg/vrk titrattiin annokseen 50 mg/kg/vrk imeväisille ja lapsille, jotka olivat iältään kuudesta kuukaudesta alle neljään vuoteen. Kokonaisvuorokausiannos annettiin kahteen päivän aikana annettavaan annokseen jaettuna. Tehon ensisijainen mittari oli vasteen saaneiden määrä (niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joiden paikallisalkuisten kouristusten esiintymistiheys väheni $\geq 50\%$ lähtötilanteeseen nähden), minkä arvioi sokkoutettu arvioija keskitetysti 48 tunnin video-EEG:n perusteella. Tehon analyysi tehtiin 109 potilaasta, joista oli vähintään 24 tunnin video-EEG sekä lähtötilanteesta että arviointijakoilta. Vasteen saaneita katsottiin olevan 43,6 % levetirasetamihoidon saaneista potilaista ja 19,6 % lumelääkettä saaneista potilaista. Tulokset olivat yhdenmukaiset koko ikäryhmässä. Kun hoitoa jatkettiin pitkäkestoisesti, 8,6 % potilaista oli kohtauksettomia vähintään 6 kuukauden ajan ja 7,8 % oli kohtauksettomia vähintään vuoden ajan. Lumekontrolloidussa kliinisissä tutkimuksissa levetirasetamille on altistettu 35 alle 1-vuotiasta imeväistä, joilla oli paikallisalkuisia kohtauksia. Näistä potilaista vain 13 oli alle 6 kuukauden ikäisiä.

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

Levetirasetamin teho ainoana epilepsialäkkeenä osoitettiin kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa tutkimuksessa, jossa levetirasetamia verrattiin säädellysti karbamatsepiinia vapauttavaan lääkevalmisteeseen (ei huonompi kuin vertailu) 576:lla yli 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 levetirasetamia 1 000–3 000 mg päivässä ja vasteesta riippuen hoidon kesto oli jopa 121 viikkoa. 6 kuukauden kohtaukseton jakso saatiin 73,0 %:lla potilaista levetirasetamiryhmässä ja 72,8 %:lla potilaista karbamatsepiiniryhmässä; absoluuttinen ero hoitojen välillä oli 0,2 % (95 % CI: - 7,8; 8,2). Yli puolella tutkimushenkilöistä kohtauksia ei esiintynyt 12 kuukauden aikana (56,6 %:lla potilaista levetirasetamiryhmässä ja 58,5 %:lla potilaista karbamatsepiiniryhmässä).

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

Lisäläkkeenä nuoruusiän myoklonista epilepsiaa sairastavien potilaiden myoklonisten kohtausten hoidossa aikuisilla ja yli 12-vuotiailla nuorilla

Levetirasetamin teho osoitettiin 16 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa vähintään 12-vuotiailla potilailla, joilla on idiopaattinen yleistynyt epilepsia ja myoklonisia kohtauksia erilaisissa oireyhtymissä. Suurimmalla osalla potilaista oli nuoruusiän myokloninen epilepsia. Tässä tutkimuksessa levetirasetamiannos 3 000 mg päivässä jaettiin kahteen osa-annokseen. 58,3 %:lla potilaista levetirasetamiryhmässä 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.

Lisäläkkeenä idiopaattista yleistynyttä epilepsiaa sairastavien potilaiden primaarisesti yleistyvien toonis-kloonisten kohtausten hoidossa aikuisilla ja yli 12-vuotiailla nuorilla

Levetirasetamin 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 levetirasetamia 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 toonikloonisten 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 Farmakokinetiikka

Levetirasetaami on hyvin liukeneva ja hyvin läpäisevä yhdiste. Farmakokinetiikka on lineaarinen ja sekä yksilöiden välinen että yksilöllinen vaihtelu on vähäistä. Puhdistuma ei muutu toistuvassa annostuksessa. Sukupuolen, rodun tai vuorokausirytmien aiheuttamaa vaihtelua ei ole todettu. Farmakokinetiikka on samanlainen terveillä vapaaehtoisilla ja epilepsiaa sairastavilla potilailla.

Levetirasetaamin täydellisestä ja lineaarisesta imeytymisestä johtuen plasman lääkeainepitoisuus voidaan ennustaa suoraan oraalista annoksesta mg/kg. Tämän vuoksi plasman levetirasetaamipitoisuutta ei tarvitse seurata.

Aikuisilla ja lapsilla on osoitettu merkittävä korrelaatio syljen ja plasman pitoisuuksien välillä (syljen ja plasman pitoisuuksien suhde oli välillä 1–1,7 oraalilla tabletilla ja oraaliliuoksella 4 tuntia annoksen ottamisen jälkeen).

Aikuiset ja nuoret

Imeytyminen

Levetirasetaami imeytyy oraalista annoksesta nopeasti ja sen hyötyosuus on lähes 100 %.

Huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutetaan 1,3 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta.

Plasmapitoisuuden vakaa tila saavutetaan kahden päivän kuluttua lääkityksen aloittamisesta, kun lääkeannos otetaan kaksi kertaa päivässä.

Huippupitoisuus (C_{max}) on tavallisesti 31 µg/ml 1 000 mg:n kerta-annoksen jälkeen ja vastaavasti 43 µg/ml annoksen 1 000 mg kahdesti päivässä jälkeen.

Imeytyvän määrän osuus on annoksesta riippumaton eikä ruoka vaikuta siihen.

Jakautuminen

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 kokonestetilavuutta.

Biotransformaatio

Levetirasetaamista metaboloituu ihmisessä vain pieni osuus. Päämetaboliareitti (24 % annoksesta) on asetamidiryhmän entsyymattainen hydrolyysi. Päämetaboliittin, ucb L057, muodostuminen ei tapahdu maksan sytokromi P450-isoentsyymien avulla. Asetamidiryhmän hydrolyysi tapahtuu useissa eri kudoksissa, kuten verisuonissa. Metaboliitti ucb L057 on farmakologisesti inaktiivinen.

Lisäksi on identifioitu kaksi muuta metaboliittia. Toinen muodostuu pyrrolidiinirenkään hydrolysoituessa (1,6 % annoksesta) ja toinen pyrrolidiinirenkään 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 -interaktiotutkimukset ovat osoittaneet, että levetirasetaami ja sen päämetaboliitti eivät estä tärkeimpiä maksan sytokromi P450-isoentsyymejä (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 1A2), 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-, SUL1E1- tai UGT1A1-

maksaentsyymeihin ihmisen maksasoluviljelmässä. Levetirasetami 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 levetirasetamin interaktiot muiden lääkeaineiden kanssa (tai päinvastoin) ovat epätodennäköisiä.

Eliminaatio

Puoliintumisaika plasmassa on aikuisilla 7 ± 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). Ulosteeseen erittyy vain 0,3 % annoksesta.

Ensimmäisen 48 tunnin aikana levetirasetamista erittyy virtsaan kumulatiivisesti 66 % annoksesta ja vastaavasti päämetaboliitista 24 %.

Levetirasetamin munuaishuuhdistuma on 0,6 ml/min/kg ja ucb L057:n 4,2 ml/min/kg. Tämä osoittaa, että levetirasetami erittyy suodattamalla munuaisherästä, mutta imeytyy takaisin munuaistiehyistä ja että päämetaboliitti erittyy samoin munuaisherästä suodattamalla mutta sen lisäksi myös aktiivisesti munuaistiehyistä. Levetirasetamin eritys on suhteessa kreatiniinipuhdistumaan.

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta

Levetirasetamin ja sen päämetaboliitin kokonaispuhdistuma on verrannollinen kreatiniinipuhdistumaan. Sen vuoksi potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, suositellaan levetirasetamin 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 % levetirasetamista.

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Lapset (4–12-vuotiaat)

Levetirasetamin 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.

Levetirasetami 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.

Imeväiset ja lapset (1 kk – 4 vuotta)

Levetirasetami imeytyi nopeasti ja huippupitoisuudet plasmassa havaittiin noin 1 tunti annostelun jälkeen, kun epilepsiaa sairastaville lapsille (1 kk – 4 vuotta) annettiin kerta-annos (20 mg/kg) 100 mg/ml oraaliuosta. Farmakokineettiset tulokset osoittivat, että puoliintumisaika oli lyhyempi (5,3 tuntia) kuin aikuisilla (7,2 tuntia) ja näennäinen puhdistuma nopeampi (1,5 ml/min/kg) kuin

aikuisilla (0,96 ml/min/kg).

lältään 1 kuukaudesta 16-vuotiaisiin potilaisiin perustuva populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että paino korreloi merkittävästi näennäisen puhdistuman kanssa (puhdistuma suureni, kun paino lisääntyi) sekä näennäisen jakaantumistilavuuden kanssa. Myös ikä vaikutti kumpaankin muuttajaan. Tämä vaikutus oli selkein nuoremmilla imeväisillä ja se väheni iän lisääntymisen myötä, ja oli hyvin vähäinen noin 4 vuoden iässä.

Kummassakin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä levetirasetaamin näennäinen puhdistuma suureni noin 20 %, kun se annettiin samanaikaisesti entsyymejä indusoivan epilepsialääkkeen kanssa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-klinisissä tutkimuksissa ei ole ilmaantunut erityisiä ihmiseen kohdistuvia riskejä tavanomaisten farmakologisten turvallisuustutkimusten eikä genotoksisuus- tai karsinogeenisuuskokeiden perusteella. 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 (mg/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 sikiön painon vähäiseen vähenemiseen liittyi luuston muutosten/lievien poikkeavuuksien marginaalista lisääntymistä. Alkiokuolleisuuteen kohdistuvaa vaikutusta ei todettu eikä epämuodostumien esiintyvyys 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 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. Annostus 1 800 mg/kg/vrk aiheutti emolle huomattavaa toksisuutta, ja sikiön painon laskuun liittyi suurentunutta sikiön sydämen ja verisuoniston/luuston poikkeavuuksien esiintyvyyttä. Haitaton annos (NOAEL) oli emoille < 200 mg/kg/vrk ja sikiöille 200 mg/kg/vrk (vastaa suurinta ihmiselle suositeltua vuorokausiannosta kehon pinta-alan 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 mg/kg/vrk (6 kertaa ihmiselle suositeltu suurin vuorokausiannos kehon pinta-alan perusteella laskettuna).

Vastasyntyneillä ja nuorilla rotilla ja koirilla tehdyt eläintutkimukset osoittivat, että haitallisia vaikutuksia ei havaittu missään tavallisissa kehittymisen tai henkisen kypsymisen loppuarvoissa annoksilla aina 1 800 mg/kg/vrk saakka (6–17 kertaa ihmiselle suositeltu suurin vuorokausiannos kehon pinta-alan perusteella laskettuna).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumsitraatti (pH:n säätö)
Sitruunahappo (pH:n säätö)
Metyyliparahydroksibentsoaatti (E218)
Glyseroli (E422)
Asesulfaamikalium (E950)
Nestemäinen maltitoli (E965)
Nestemäinen vadelma-aromi (sisältää bentsyylialkoholia)
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: 7 kuukautta. Säilytä alle 25 °C.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

300 ml:n ruskea lasipullo (tyyppi III), jossa on valkoinen lapsiturvallinen polypropeenisoljuri,
kartonkikotelossa, joka sisältää myös 0,25 ml asteikolla varustetun 10 ml mittaruiskun (polypropeenia,
polyeteeniä) ja ruiskun sovittimen (polyeteeniä).

150 ml:n ruskea lasipullo (tyyppi III), jossa on valkoinen lapsiturvallinen polypropeenisoljuri
kartonkikotelossa, joka sisältää myös 0,1 ml asteikolla varustetun 3 ml mittaruiskun (polypropeenia,
polyeteeniä) ja ruiskun sovittimen (polyeteeniä).

150 ml:n ruskea lasipullo (tyyppi III), jossa on valkoinen lapsiturvallinen polypropeenisoljuri
kartonkikotelossa, joka sisältää myös 0,05 ml asteikolla varustetun 1 ml mittaruiskun (polypropeenia,
polyeteeniä) ja ruiskun sovittimen (polyeteeniä).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

35413

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5.11.2018

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.11.2019