

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kevesy 5 mg/ml infuusioneste, liuos

Kevesy 10 mg/ml infuusioneste, liuos

Kevesy 15 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 5 mg levetirasetaamia.

100 millilitran pussi sisältää 500 mg levetirasetaamia.

Yksi millilitra sisältää 10 mg levetirasetaamia.

100 millilitran pussi sisältää 1 000 mg levetirasetaamia.

Yksi millilitra sisältää 15 mg levetirasetaamia.

100 millilitran pussi sisältää 1 500 mg levetirasetaamia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Kevesy 5 mg/ml: Yksi millilitra sisältää 3,50 mg natriumia.

Kevesy 10 mg/ml: Yksi millilitra sisältää 3,23 mg natriumia.

Kevesy 15 mg/ml: Yksi millilitra sisältää 2,40 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo: ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Kirkas väritön tai vaalean kellertävä neste.

pH: 5,3–6,0

Osmolariteetti (mOsmol/kg): 270–330

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Kevesy on tarkoitettu lisälääkkeeksi

- epilepsiapotilaiden paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoitoon aikuisille, nuorille ja yli 4-vuotiaille lapsille.
- nuoruusiän myoklonista epilepsiaa sairastavien potilaiden myoklonisten kohtausten hoitoon aikuisille

ja yli 12-vuotiaille nuorille.

- idiopaattista yleistynyttä epilepsiaa sairastavien potilaiden primaarisesti yleistyvien toonis-kloonisten kohtausten hoitoon aikuisille ja yli 12-vuotiaille nuorille.

Keveys on vaihtoehto potilaille, kun lääkkeen anto suun kautta ei ole tilapäisesti mahdollista.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Ainoana lääkkeenä aikuisille ja yli 16-vuotiaille nuorille

Suositteltu aloitusannos on 250 mg kaksi kertaa päivässä, mikä kahden viikon jälkeen tulee suurentaa terapeuttiseen annokseen 500 mg kaksi kertaa päivässä. Kliinisestä vasteesta riippuen annosta voidaan lisätä edelleen 250 mg kaksi kertaa päivässä kahden viikon välein. Enimmäisannos on 1500 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 suurentaa 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 laskimoon 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).

Erityisryhmät

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 (CL_{Cr}) ml/min. Aikuisten ja vähintään 50 kg:n painoisten nuorten CL_{Cr} voidaan arvioida määrittämällä seerumin kreatiniinipitoisuus (mg/dl) ja sijoittamalla se seuraavaan kaavaan:

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

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

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

Annosmuutos munuaisten vajaatoiminnassa aikuisille ja yli 50 kg:n painoisille nuorille potilaille:

Ryhmä	Kreatiniinipuhdistuma (ml/min/1,73 m ²)	Annos ja antoväli
Normaali	> 80	500 – 1 500 mg kaksi kertaa päivässä
Lievä	50–79	500 – 1 000 mg kaksi kertaa päivässä
Keskivaikea	30–49	250–750 mg kaksi kertaa päivässä
Vaikea	< 30	250–500 mg kaksi kertaa päivässä
Loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat, jotka käyvät dialyysissä (1)	-	500 – 1 000 mg kerran päivässä (2)

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

(2) Dialyysin jälkeen suositellaan 250–500 mg:n lisäannosta.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville lapsille levetirasetamiannostus säädetään munuaisten toiminnan mukaan, sillä levetirasetamin poistuminen riippuu munuaisten toiminnasta. Tämä suositus perustuu aikuisilla munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehtyyn tutkimukseen.

Lasten ja nuorten CL_{Cr} (ml/min/1,73 m²) voidaan arvioida määrittämällä seerumin kreatiniinipitoisuus (mg/dl) ja sijoittamalla se seuraavaan kaavaan (Schwartzin laskukaava):

Pituus (cm) x ks

CL_{Cr} (ml/min/1,73 m²) = -----

Seerumin kreatiniinipitoisuus (mg/dl)

ks = 0,55 alle 13-vuotiailla lapsilla ja nuorilla (tytöt); ks = 0,7 nuorilla (pojat)

Annosmuutos munuaisten vajaatoiminnassa lapsille ja alle 50 kg:n painoisille nuorille potilaille:

	Ryhmä	Kreatiniini- puhdistuma (ml/min/1,73 m ²)	Annos ja antoväli
			Vähintään 4-vuotiaat lapset ja alle 50 kg:n painoiset nuoret
5 mg/ml	Normaali	> 80	10–30 mg/kg (2–6 ml/kg) kahdesti päivässä
10 mg/ml			10–30 mg/kg (1–3 ml/kg) kahdesti päivässä
15 mg/ml			10–30 mg/kg (0,66–2 ml/kg) kahdesti päivässä
5 mg/ml	Lievä	50–79	10–20 mg/kg (2–4 ml/kg) kahdesti päivässä
10 mg/ml			10–20 mg/kg (1–2 ml/kg) kahdesti päivässä
15 mg/ml			10–20 mg/kg (0,66–1,33 ml/kg) kahdesti päivässä
5 mg/ml	Keskivaikea	30–49	5–15 mg/kg (1–3 ml/kg) kahdesti päivässä
10 mg/ml			5–15 mg/kg (0,5–1,5 ml/kg) kahdesti päivässä
15 mg/ml			5–15 mg/kg (0,33–1 ml/kg) kahdesti päivässä
5 mg/ml	Vaikea	< 30	5–10 mg/kg (1–2 ml/kg) kahdesti päivässä
10 mg/ml			5–10 mg/kg (0,5–1 ml/kg) kahdesti päivässä

15 mg/ml			5–10 mg/kg (0,33–0,66 ml/kg) kahdesti päivässä
5 mg/ml	Loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat, jotka käyvät dialyysissä		10–20 mg/kg (2–4 ml/kg) kahdesti päivässä (1) (2)
10 mg/ml			10–20 mg/kg (1–2 ml/kg) kahdesti päivässä (1) (2)
15 mg/ml			10–20 mg/kg (0,66–1,33 ml/kg) kahdesti päivässä (1) (2)

(1) Kyllästysannosta 15 mg/kg levetirasetamia suositellaan ensimmäisenä hoitopäivänä.

(2) 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 kreatiniinipuhdistuma ei välttämättä anna todellista kuvaa munuaisten vajaatoiminnan asteesta. Siksi suositellaan päivittaisen ylläpitoannoksen pienentämistä 50 %:lla, jos kreatiniinipuhdistuma on < 60 ml/min/1,73 m².

Pediatriset potilaat

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

Ainoana lääkkeenä

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

Tietoja ei ole saatavilla.

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

Aloituseros on 10 mg/kg kaksi kertaa päivässä.

Kliinisestä vasteesta ja siedettävyydestä riippuen vuorokausiannos voidaan suurentaa 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. Annoksena tulee käyttää pienintä tehokasta annosta. Annos lapsille, jotka painavat 50 kg tai enemmän, on sama kuin aikuisille.

Annossuosituksukset lapsille ja nuorille:

Paino	Aloituseros:	Enimmäisannos:
	10 mg/kg kaksi kertaa päivässä	30 mg/kg kaksi kertaa päivässä
15 kg (1)	150 mg kaksi kertaa päivässä	450 mg kaksi kertaa päivässä
20 kg (1)	200 mg kaksi kertaa päivässä	600 mg kaksi kertaa päivässä
25 kg	250 mg kaksi kertaa päivässä	750 mg kaksi kertaa päivässä
50 kg:sta alkaen (2)	500 mg kaksi kertaa päivässä	1 500 mg kaksi kertaa päivässä

(1) Lapsille, jotka painavat ≤ 25 kg, hoito tulisi mieluiten aloittaa oraaliuoksella.

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

Liitännäishoito alle 4-vuotiaille imeväisille ja lapsille

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

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

Antotapa

Levetirasetamihoito 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.

Keveys on tarkoitettu laskimonsisäiseen käyttöön. Käyttövalmis liuos on tarkoitettu yhtä käyttökertaa varten. Liuosta ei tarvitse laimentaa. Se annetaan laskimoon 15 minuuttia kestävästä infuusion aikana.

Huomio: Tiiviste eroaa muista levetirasetaamia sisältävistä laskimonsisäiseen käyttöön tarkoitetuista valmisteista.

Lääkevalmistetta, jossa on havaittavissa hiukkasia tai värinmuutoksia, ei pidä käyttää.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille pyrrolidoni johdoksille 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 verenkuvasta tulisi määrittää, jos potilaalla ilmenee huomattavaa heikkoutta, kuumetta, uusiutuvia infektioita tai hyytymishäiriöitä (ks. kohta 4.8).

Itsemurha

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

Pediatriiset potilaat

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

eivät kuitenkaan ole selvillä.

Apuaineet:

Kevesy 5 mg/ml sisältää natriumia 3,50 mg/ml.

Kevesy 10 mg/ml sisältää natriumia 3,23 mg/ml.

Kevesy 15 mg/ml sisältää natriumia 2,40 mg/ml.

Tämä tulee ottaa huomioon, jos ruokavaliossasi natriumin saantia pyritään rajoittamaan.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Epilepsialääkkeet

Aikuisille tehtyjen kliinisten tutkimusten tulokset osoittavat, että levetirasetaami ei vaikuta seuraavien epilepsialääkkeiden pitoisuuksiin seerumissa: fenytoiini, karbamatsepiini, valproiinihappo, fenobarbitaali, lamotrigiini, gabapentiini, primidoni, ja että mainitut epilepsialääkkeet eivät vaikuta levetirasetaamin farmakokinetiikkaan.

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

Probenesidi

Probenesidin (aine, joka estää eritystä 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 levonorgestreeli) 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

Raskaus

Myyntiintulon jälkeisiin tietoihin on dokumentoitu useista prospektiivisistä raskausrekistereistä tulokset yli 1 000 naisesta, jotka altistuivat levetirasetaamimonoterapialle raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Nämä tiedot eivät viittaa huomattavaan vakavien synnynnäisten epämuodostumien riskin lisääntymiseen, vaikka teratogeenista riskiä ei voida täysin sulkea pois. Hoitoon useilla epilepsialääkkeillä liittyy suurempi synnynnäisten epämuodostumien riski kuin monoterapiassa ja siksi monoterapijaa pitää harkita. Eläinkokeissa

on todettu toksisia vaikutuksia lisääntymiseen (ks. kohta 5.3).

Keveysyn käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä ehkäisyä, ellei se ole kliinisesti välttämätöntä.

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. Antiepileptisen hoidon lopettaminen voi aiheuttaa sairauden pahenemisen, mikä voi olla haitallista sekä äidille että sikiölle.

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 koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Koska yksilöllinen herkkyys vaihtelee, jotkut potilaat saattavat olla etenkin hoidon alussa tai annosta suurennettaessa uneliaita tai kokea muita keskushermostoon liittyviä oireita. Siksi 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 kykensä tehdä näitä tehtäviä ei ole heikentynyt.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuustietojen yhteenveto

Seuraava haittatapahtumaprofiili 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 myyntiintulon jälkeisillä kokemuksilla. Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat nenänielun tulehdus, uneliaisuus, päänsärky, uupumus ja heitehuimaus. Levetirasetaamin turvallisuusprofiili on yleisesti ottaen samankaltainen kaikissa ikäryhmissä (aikuis- ja lapsipotilaat) sekä kaikissa valmisteelle hyväksytyissä epilepsian käyttöaiheissa. Koska altistus laskimoon annettulle 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 (aikuisille, nuorille, lapsille ja yli 1 kuukauden ikäisille imeväisille tehdyistä) ja myyntiintulon jälkeisestä seurannasta kertyneet tiedot haittavaikutuksista on lueteltu ohessa kohde-elimien ja haittavaikutuksen yleisyyden mukaisesti. Haittavaikutusten yleisyys on ilmaistu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

<u>Elinjärjestelmä</u> <u>(MedDRA)</u>	<u>Yleisyysluokka</u>			
	<u>Hyvin yleiset:</u>	<u>Yleiset:</u>	<u>Melko harvinaiset:</u>	<u>Harvinaiset:</u>
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		Syömishäiriö	Painonlasku, painonnousu	Hyponatremia
Psyykkiset häiriöt		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
Hermosto	Uneliaisuus, päänsärky	Kouristus, tasapainohäiriö, heitehuimaus, letargia, vapina	Muistinmenetyks, muistin heikkeneminen, koordinaatiohäiriö/ataksia, tuntoharhat, tarkkaavaisuudenhäiriintyminen	Koreoatetoosi, dyskinesia, hyperkinesia
<u>Silmät</u>			Kaksoiskuvat, näön hämärtyminen	
Kuulo ja tasapainoelin		Kiertohuimaus		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä		
Ruoansulatuselimistö		Vatsakipu, ripuli, dyspepsia, oksentelu, pahoinvointi		Haimatulehdus
Maksa ja sappi			Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeista	Maksan vajaatoiminta, maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma	Hiustenlähtö, ekseema, kutina	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihashyökköus, lihaskipu	Rabdomyolyysi ja veren kreatiini-kinaasipitoisuuden suureneminen*
Munuaiset ja virtsatiet				Akuutti munuaisvaurio
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirit		Voimattomuus/ uupumus		
Vammat ja myrkytykset			Vamma	

* Merkitsevästi yleisempi japanilaispotilailla kuin muilla potilailla.

Levetirasetaamin annon jälkeen on havaittu joissakin harvinaisissa tapauksissa enkefalopatiaa. Nämä haittavaikutukset ilmenivät yleensä hoidon alussa (muutamasta päivästä joihinkin kuukausiin hoidon aloittamisesta) ja hävisivät hoidon lopettamisen jälkeen.

Kuvaus joistakin haittavaikutuksista

Syömishäiriön riski on suurempi, kun yhdessä levetirasetaamin kanssa annetaan topiramaattia. Useissa alopesiatapauksissa hiukset kasvoivat takaisin, kun levetirasetaamin käyttö keskeytettiin.

Joissakin pansytopeniataapauksissa todettiin luuydinlama.

Pediatriset potilaat

Levetirasetaamihoitoa on annettu sekä lumekontrolloiduissa että avoimissa jatkotutkimuksissa yhteensä 190:lle lapsipotilaille, joiden ikä oli 1 kk:sta alle 4 vuoteen. Näistä potilaista 60 sai levetirasetaamihoitoa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa. Levetirasetaamihoitoa on annettu sekä lumekontrolloiduissa että avoimissa jatkotutkimuksissa yhteensä 645 lapsipotilaille, joiden ikä oli 4–16 vuotta. Näistä potilaista 233 sai levetirasetaamihoitoa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa. Myyntiintulon jälkeen saadut kokemukset levetirasetaamin käytöstä täydentävät näiden molempien pediatristen ikäryhmien tutkimustuloksia.

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

Levetirasetaamin haittatapahtumaprofiili 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 esiintyneen muita ikäryhmiä tai kokonaisturvallisuusprofiilia useammin oksentelua (hyvin yleinen, 11,2 %), agitaatiota (yleinen, 3,4 %), mielialanvaihteluja (yleinen, 2,1 %), affektilabiliteettiä (yleinen, 1,7 %), aggressiivisuutta (yleinen, 8,2 %), poikkeavaa käyttäytymistä (yleinen, 5,6 %) ja letargiaa (yleinen, 3,9 %). Imeväisillä ja lapsilla, joiden ikä oli 1 kk:sta alle 4 vuoteen, raportoitiin esiintyneen muita ikäryhmiä tai kokonaisturvallisuusprofiilia enemmän ärtyneisyyttä (hyvin yleinen, 11,7 %) ja koordinaatiohäiriöitä (yleinen, 3,3 %).

Lapsipotilaille tehdyssä kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa turvallisuustutkimuksessa, jonka oli tarkoitus osoittaa, ettei valmiste ole lumelääkettä huonompi (non-inferiority), arvioitiin levetirasetaamin kognitiivisia ja neuropsykologisia vaikutuksia paikallisalkuisia kohtauksia saaviin 4–16-vuotiaisiin lapsiin. Siinä todettiin, että levetirasetaami ei eronnut (ei ollut huonompi) 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 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle: www.fimea.fi

www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

4.9 Yliannostus

Oireet

Levetirasetamin yliannoksilla on ilmaantunut uneliaisuutta, agitaatiota, aggressiivisuutta, tajunnan tason laskua, hengityslamaa ja koomaa.

Yliannostuksen hoito

Levetirasetamille ei ole spesifistä vastalääkettä. Yliannoksen hoito on oireenmukaista ja hemodialyysia voidaan käyttää. Dialyysin hyötyosuus on 60 % levetirasetamille ja 74 % päämetaboliitille.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikuttava aine, levetirasetami, on pyrrolidoni johdos (α -etyyli-2-okso-1-pyrrolidiiniasetamidin S-enantiomeeri). Se ei ole kemiallisesti sukua muille tunnetuille antiepileptisille lääkeaineille.

Vaikutusmekanismi

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

In vitro tehdyt kokeet osoittavat, että levetirasetami vaikuttaa neuronien Ca^{2+} -ionikonsentraatioon estämällä osittain N-tyypin Ca^{2+} -virtausta ja vähentämällä Ca^{2+} -ionien vapautumista neuronivarastoista. Lisäksi se kumoo osittain sinkin ja β -karboliinien aikaansaamaa GABA- ja glysiinivälitteisen virtauksen vähenemistä. Levetirasetamin on todettu *in vitro* tehdyissä kokeissa sitoutuvan spesifiseen kohtaan jyräjän aivokudoksessa. Tämä sitoutumiskohta on synapsirakkulan proteiini 2A, jonka uskotaan osallistuvan vesikkelifusioon ja neurotransmitterin eksosytoosiin. Levetirasetamilla ja samantyyppisillä analogeilla on todettu saman luokan affiniteetti sitoutumisessa synaptiseen rakkulaproteiiniin 2A, mikä korreloi niiden kouristuksenestotehoon hiiren audiogeenisessä epilepsiamallissa. Tämä havainto viittaa siihen, että levetirasetamin ja rakkulaproteiinin 2A vuorovaikutus näyttää olevan osallisena tämän lääkkeen antiepileptisessä vaikutuksessa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Levetirasetami estää useissa eläinmalleissa paikallisalkuisia ja primaaristi yleistyviä kohtauksia, mutta sillä ei ole kouristuksia edistävää vaikutusta. Päämetaboliitti on inaktiivinen.

Ihmisessä tehokkuus sekä paikallisalkuisissa että yleistyvissä epileptisissä tiloissa (epilepsian kaltaiset purkaukset / vilkkuvalon aiheuttama vaste) vahvistaa levetirasetamin laajan farmakologisen tehon.

Kliininen teho ja turvallisuus

Lisälääkkeenä epilepsiapotilaiden paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoitoon aikuisille, nuorille ja yli 4-vuotiaille lapsille.

Levetirasetamin teho on osoitettu aikuisille tehdyissä kolmessa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joissa levetirasetamia 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 % levetirasetamiannoksen ollessa 1 000 mg, 31,6 % levetirasetamiannoksen ollessa 2 000 mg ja 41,3 % levetirasetamiannoksen ollessa 3 000 mg.

Lumelääkettä saaneiden ryhmässä vastaava prosenttiosuus oli 12,6 %.

Pediatriset potilaat

Levetirasetaamin teho on osoitettu lapsille (4–16-vuotiaille) tehdyssä kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 198 potilasta ja jossa hoidon kesto oli 14 viikkoa. Tässä tutkimuksessa potilaat saivat levetirasetaamia vakaalla annoksella 60 mg/kg päivässä (kahdesti päivässä annettuna).

44,6 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä ja 19,6 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä paikallisalkuisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 % lähtöarvosta. Hoidon jatkuessa pitkäkestoisesti 11,4 %:lle potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 6 kuukauteen ja 7,2 %:lle potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 1 vuoteen.

Lumekontrolloiduissa 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 yli 16-vuotiailla potilailla, joilla on äskettäin diagnosoitu epilepsia

Levetirasetaamin teho ainoana epilepsialääkkeenä osoitettiin kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa tutkimuksessa, jossa levetirasetaamia verrattiin säädellysti karbamatsepiinia vapauttavaan lääkevalmisteseen (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 levetirasetaamia 1 000 – 3 000 mg päivässä ja vasteesta riippuen hoidon kesto oli jopa 121 viikkoa.

6 kuukauden kohtaukseton jakso saatiin 73,0 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä 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 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 hoitoon aikuisille ja yli 12-vuotiaille nuorille.

Levetirasetaamin teho osoitettiin 16 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa yli 12-vuotiailla potilailla, 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 %:lle potilaista ei ilmennyt myoklonisia kohtauksia laisinkaan ainakaan 6 kuukauteen ja 21,0 %:lle potilaista ei ilmennyt myoklonisia kohtauksia laisinkaan ainakaan 1 vuoteen.

Lisälääkkeenä idiopaattista yleistynyttä epilepsiaa sairastavien potilaiden primaarisesti yleistyvien toonis-kloonisten kohtausten hoitoon aikuisille ja yli 12-vuotiaille nuorille.

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 %:lle potilaista ei ilmennyt toonis-kloonisia kohtauksia lainkaan ainakaan 6 kuukauteen ja 31,5 %:lle potilaista ei ilmennyt toonis-kloonisia kohtauksia lainkaan 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 infusoituna laskimoon 15 minuutin kuluessa on bioekvivalentti 1 500 mg:n levetirasetaamiannokseen otettuna suun kautta kolmena 500 mg:n tablettina.

Levetirasetaamia annettiin laskimoon infuusiona jopa 4 000 mg laimennettuna 100 ml:aan 0,9 % natriumkloridia 15 minuutin ajan sekä jopa 2 500 mg laimennettuna 100 ml:aan 0,9 % natriumkloridia 5 minuutin ajan ja tulokset arvioitiin. Farmakokineetiikka ja turvallisuusprofiilit eivät viitanneet turvallisuusriskeihin.

Levetirasetaami on hyvin liukeneva ja hyvin läpäisevä yhdiste. Farmakokineetiikka on lineaarinen ja sekä yksilöiden välinen että yksilöllinen vaihtelu on vähäistä. Puhdistuma ei muutu toistuvassa altistuksessa. Levetirasetaamin ajasta riippumaton farmakokineettinen profiili todettiin myös annettaessa 1 500 mg infuusiona laskimoon 4 päivän ajan kahdesti päivässä annettuna. Sukupuolen, rodun tai vuorokausirytmien aiheuttamaa vaihtelua ei ole todettu. Farmakokineetiikka on samanlainen terveiden tutkimushenkilöiden ja epilepsiaa sairastavien potilaiden elimistössä.

Aikuiset ja nuoret

Jakautuminen

Huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) oli 51 ± 19 µg/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 P450-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 -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 valproiinihapon 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 Kevesyn interaktiot muiden lääkeaineiden kanssa (tai päinvastoin) ovat epätodennäköisiä.

Eliminaatio

Puoliintumisaika plasmassa on aikuisten elimistössä 7 ± 1 tuntia eikä se muutu annoksen tai antotavan muuttuessa eikä toistuvan annon 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 erityks on suhteessa kreatiniinipuhdistumaan.

Iäkkäät

Iäkkäiden elimistössä puoliintumisaika on noin 40 % (10–11 tuntia) pitempi kuin nuorten aikuisten elimistössä. Tämä johtuu iäkkäiden munuaistoiminnan heikkenemisestä (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Levetirasetaamin ja sen päämetaboliitin kokonaispuhdistuma on verrannollinen kreatiniinipuhdistumaan. Sen vuoksi potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, suositellaan Kevesyn päivittäisen ylläpitoannoksen pienentämistä potilaan kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Vastaavasti aikuisista myöhäisvaiheen munuaispotilaista, joilla oli anuria, mitattu 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.

Useimpien vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden elimistössä levetirasetaamin puhdistuma on yli 50 % hitaampi kuin terveissä, mikä johtuu samanaikaisesta munuaisten vajaatoiminnasta (ks. kohta 4.2).

Pediatriiset potilaat

Lapset (4–12-vuotiaat)

Laskimoon annetun levetirasetaamin farmakokinetiikkaa lapsipotilaissa ei ole tutkittu. Levetirasetaamin farmakokineettisten ominaisuuksien, laskimonsisäisen annon jälkeen aikuisista ja suun kautta annon jälkeen lapsista mitatun farmakokinetiikan perusteella altistuksen (AUC) levetirasetaamille oletetaan olevan samanlainen 4–12-vuotiailla lapsilla laskimonsisäisen ja suun kautta annon jälkeen.

Levetirasetaamin puoliintumisaika epilepsiaa sairastavien lasten (6–12-vuotiaat) elimistössä oli 6,0 tuntia suun kautta annetun kerta-annoksen (20 mg/kg) jälkeen. Potilaan painoon suhteutettu kokonaispuhdistuma oli 30 % suurempi kuin aikuisista epilepsiapotilaista mitattu.

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisissä 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 ihmisen, ja muutoksilla saattaa olla merkitystä myös kliinisessä käytössä.

Annokset 1 800 mg/kg/vrk saakka (kuusinkertainen annos ihmiselle suurimpaan suositeltuun annokseen nähden kehon pinta-alan (mg/m²) tai altistuksen perusteella) annettuna rotille eivät tuottaneet vanhemmille eikä F1-sukupolvelle haitallisia vaikutuksia 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 ilmeni sikiön painon lievää vähenemistä, ja siihen liittyi luuston muutosten ja 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. Annos 1 800 mg/kg/vrk aiheutti emolle huomattavaa toksisuutta ja vähensi sikiöiden painoa, mihin 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).

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Kevesyn käyttö tuoteinformaation mukaisesti ei todennäköisesti aiheuta haittaa ympäristölle (ks. kohta 6.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumasetaatitrihydraatti
Natriumkloridi
Etikkahappo, väkevä
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Mikrobiologisesti katsoen tuote tulee käyttää välittömästi avaamisen jälkeen. Ellei käytetä välittömästi, käyttäjä vastaa käyttöä edeltävästä säilytysajasta ja -olosuhteista; tavallisesti enintään 24 tuntia lämpötilassa 2– 8 °C.

6.4 Säilytys

Tämän lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kaksiporttinen 100 ml:n pussi, jossa on alumiinikääre.

Pussi on valmistettu monikerroksisista polyolefiinikalvoista, ja siinä on kaksi annostusletkuporttia (injektioportti ja irti kierrettävä portti, jossa on sulkukorkki).

Portit on valmistettu PP/EVA-materiaalista.

Pakkauskoko: 10 pussia/pakkaus.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu yhtä käyttöä varten. Yli jäänyt liuos tulee hävittää.

Käyttämättä jäänyt valmiste tai siitä peräisin oleva jättemateriaali tulee hävittää paikallisten määräysten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Stragen Nordic A/S
Helsingørsgade 8C
3400 Hillerød
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

5 mg/ml: 31113

10 mg/ml: 31112

15 mg/ml: 31114

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.03.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.10.2019