

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Levetiracetam Sandoz 250 mg kalvopäällysteiset tabletit
Levetiracetam Sandoz 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
Levetiracetam Sandoz 1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

250 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 250 mg levetirasetaamia.

500 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg levetirasetaamia.

1000 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1000 mg levetirasetaamia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

250 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleansininen, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka molemmilla puolilla on jakouurre ja toisella puolella kaiverrus ”LVT/250”.

500 mg kalvopäällysteiset tabletit

Keltainen, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka molemmilla puolilla on jakouurre ja toisella puolella kaiverrus ”LVT/500”.

1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka molemmilla puolilla on jakouurre ja toisella puolella kaiverrus ”LVT/1000”.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Levetiracetam Sandoz on tarkoitettu liitännäishoidoksi

- paikallisalkuisten (toissijaisesti yleistyvien tai yleistymättömien) epilepsia-kohtausten hoitoon aikuisille, nuorille, lapsille ja imeväisikäisille 1 kuukauden iästä alkaen.
- myoklonisten kohtausten hoitoon nuoruusiän myoklonista epilepsiaa sairastaville aikuisille ja yli 12-vuotiaille nuorille.
- primaarisesti yleistyvien toonis-kloonisten kohtausten hoitoon idiopaattista, yleistynyttä epilepsiaa sairastaville 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 kahdesti vuorokaudessa. Kahden viikon kuluttua annosta tulee suurentaa alkuvaiheen terapeutiseen annokseen 500 mg kahdesti vuorokaudessa. Kliinisestä vasteesta riippuen annosta voidaan suurentaa edelleen 250 mg kahdesti vuorokaudessa kahden viikon välein. Enimmäisannos on 1500 mg kahdesti vuorokaudessa.

Liitännäishoitona aikuisille (≥ 18 -vuotiaille) ja 12–17-vuotiaille nuorille (paino ≥ 50 kg)

Aloitusannos on 500 mg kahdesti vuorokaudessa. Lääkitys voidaan aloittaa tällä annoksella jo ensimmäisestä hoitopäivästä lähtien.

Kliinisestä vasteesta ja siedettävyydestä riippuen vuorokausiannos voidaan suurentaa annokseen 1500 mg kahdesti vuorokaudessa. Annosta voidaan muuttaa suurentamalla tai pienentämällä vuorokausiannosta 500 mg kahdesti vuorokaudessa 2–4 viikon välein.

Hoidon lopettaminen

Jos Levetiracetam Sandoz -hoito 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).

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Annoksen muuttamista suositellaan iäkkäillä potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. Munuaisten vajaatoiminta alla).

Munuaisten vajaatoiminta

Vuorokausiannos on yksilöitävä munuaistoiminnan mukaan.

Aikuispotilailla annos määritetään seuraavan taulukon mukaisesti. Annostaulukon käyttöä varten tarvitaan arvio potilaan kreatiniinipuhdistumasta (ml/min). Aikuisten ja vähintään 50 kg painavien nuorten kreatiniinipuhdistuma voidaan arvioida määrittämällä seerumin kreatiniinipitoisuus (mg/dl) ja sijoittamalla se seuraavaan kaavaan:

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

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

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

Annosmuutos munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla aikuisilla ja yli 50 kg painavilla nuorilla:

Ryhmä	Kreatiniinipuhdistuma (ml/min/1,73 m ²)	Annos ja antotiheys
Normaali	≥ 80	500–1500 mg kahdesti vuorokaudessa
Lievä	50–79	500–1000 mg kahdesti vuorokaudessa
Keskivaikea	30–49	250–750 mg kahdesti vuorokaudessa
Vaikea	< 30	250–500 mg kahdesti vuorokaudessa
Myöhäisvaiheen munuaissairaus – dialyysipotilaat (1)	-	500–1000 mg kerran vuorokaudessa (2)

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

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla lapsilla levetirasetaamiannos on määritettävä munuaistoiminnan mukaisesti, sillä levetirasetaamin puhdistuma riippuu munuaistoiminnasta. Suositus perustuu tutkimukseen aikuisilla munuaisten vajaatoimintapotilailla.

Nuorten, lasten ja imeväisikäisten kreatiniinipuhdistuma (ml/min/1,73 m²) voidaan arvioida määrittämällä seerumin kreatiniinipitoisuus (mg/dl) ja sijoittamalla se seuraavaan kaavaan (Schwartzin kaava):

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

ks = 0,45 täysiaikaisina syntyneistä vauvoista 1 vuoden ikään; ks = 0,55 alle 13-vuotiaat lapset ja nuoret tytöt; ks = 0,7 nuoret pojat, ks = 0,7 nuoret pojat

Annosmuutos munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla imeväisillä, lapsilla ja alle 50 kg painavilla nuorilla:

Ryhmä	Kreatiniini-puhdistuma (ml/min/1,73 m ²)	Annos ja antotiheys (1)	
		1–6 kuukauden ikäiset imeväiset	6–23 kuukauden ikäiset imeväiset, alle 50 kg painavat lapset ja nuoret
Normaali	≥ 80	7–21 mg/kg (0,07–0,21 ml/kg) kahdesti vuorokaudessa	10–30 mg/kg (0,10–0,30 ml/kg) kahdesti vuorokaudessa
Lievä	50–79	7–14 mg/kg (0,07–0,14 ml/kg) kahdesti vuorokaudessa	10–20 mg/kg (0,10–0,20 ml/kg) kahdesti vuorokaudessa
Keskivaikea	30–49	3,5–10,5 mg/kg (0,035–0,105 ml/kg) kahdesti vuorokaudessa	5–15 mg/kg (0,05–0,15 ml/kg) kahdesti vuorokaudessa
Vaikea	< 30	3,5–7 mg/kg (0,035–0,07 ml/kg) kahdesti vuorokaudessa	5–10 mg/kg (0,05–0,10 ml/kg) kahdesti vuorokaudessa
Myöhäisvaiheen munuaissairaus	--	7–14 mg/kg (0,07–0,14 ml/kg) kerran vuorokaudessa (2) (4)	10–20 mg/kg (0,10–0,20 ml/kg) kerran vuorokaudessa (3) (5)

– dialyysipotilaat			
-----------------------	--	--	--

- (1) Levetirasetaamioraaliliuosta 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 pysty nielemään tabletteja.
- (2) Ensimmäisenä hoitopäivänä suositellaan 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) levetirasetaamialoitusannosta.
- (3) Ensimmäisenä hoitopäivänä suositellaan 15 mg/kg (0,15 ml/kg) levetirasetaamialoitusannosta.
- (4) Dialyysin jälkeen suositellaan 3,5–7 mg/kg (0,035–0,07 ml/kg) lisäannosta.
- (5) Dialyysin jälkeen suositellaan 5–10 mg/kg (0,05–0,10 ml/kg) lisäannosta.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa lievässä tai keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa. Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa kreatiniinipuhdistuma ei välttämättä anna todellista kuvaa munuaisten vajaatoiminnasta. Tämän vuoksi suositellaan päivittäisen ylläpitoannoksen pienentämistä 50 %:lla, jos kreatiniinipuhdistuma on $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Pediatriset potilaat

Lääkärin on määrättävä potilaalle painon, iän ja annostuksen perusteella sopivin lääkekuoto, pakkauskoko ja vahvuus.

Tablettimuoto ei sovi käytettäväksi imeväisikäisillä ja alle 6-vuotiailla lapsilla. Näille potilaille sopivin vaihtoehto on levetirasetaamioraaliliuos. Lisäksi saatavana olevat tablettien voimakkuudet eivät sovellu alle 25-kiloisten lasten hoitoon hoidon alkuvaiheessa eivätkä potilaille, jotka eivät pysty nielemään tabletteja tai alle 250 mg:n annosteluun. Kaikissa edellä mainituissa tapauksissa on käytettävä levetirasetaamioraaliliuosta.

Ainoana lääkkeenä

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

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

Levetirasetaamioraaliliuos on suositeltava lääkekuoto imeväisikäisille ja alle 6-vuotiaille lapsille.

Vähintään 6-vuotiaat lapset: levetirasetaamioraaliliuosta 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. Matalinta tehokasta annosta tulee käyttää. Aloitusannos on 25 kg:n painoiselle lapselle tai nuorelle 250 mg kaksi kertaa päivässä ja enimmäisannos 750 mg kaksi kertaa päivässä. Annos lapsille, jotka painavat 50 kg tai enemmän, on sama kuin aikuisille.

Liitännäishoito 1–6 kuukauden ikäisille imeväisille

Imeväisikäisten hoitoon käytettävä lääkekuoto on oraaliliuos.

Antotapa

Kalvopäällysteiset tabletit otetaan suun kautta, nielläään riittävän nestemäärän kera joko aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan. Vuorokausiannos jaetaan kahteen yhtä suureen kerta-annokseen. Suun kautta tapahtuvassa annostelussa levetirasetaamin kitkerä maku voi tuntua.

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. Munuaisten toimintakyvyn arviointia suositellaan ennen annoksen valintaa potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (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.

VerisolumäärätLevetirasetaamin 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, -ajatuksia ja -käyttäytymistä. Satunnaistettujen, lumekontrolloitujen epilepsialääketutkimusten meta-analyysi osoitti itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen riskin vähäistä suurenemista. Riskin mekanismia ei tunneta.

Potilaita tulee seurata masennuksen ja/tai itsemurha-ajatusten ja -käyttäytymisen varalta, ja asianmukaista hoitoa tulee harkita. Potilaita (ja heistä huolehtivia henkilöitä) tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli masennusta ja/tai itsemurha-ajatuksia 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

Tablettimuotoinen valmiste ei sovi imeväisille eikä alle 6-vuotiaille lapsille.

Saatavilla olevan tiedon perusteella vaikutuksia lasten kasvuun ja puberteettiin ei ole. Pitkäaikaisia vaikutuksia lasten oppimiseen, älykkyyteen, kasvuun, umpieritykseen, puberteettiin ja lisääntymiskykyyn ei kuitenkaan tunneta.

Levetiracetam Sandoz sisältää natriumia

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Epilepsialääkkeet

Markkinoille tuloa edeltävien tutkimusten tulokset aikuisilla viittaavat siihen, että levetirasetaami ei vaikuta käytössä olevien epilepsialääkkeiden (fenytoiini, karbamatsipiini, valproiinihappo, fenobarbitaali, lamotrigiini, gabapentiini, primidoni) pitoisuuksiin seerumissa ja että mainitut epilepsialääkkeet eivät vaikuta levetirasetaamin farmakokinetiikkaan.

Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa ei havaittu lapsipotilailla, joille annettiin levetirasetaamia jopa 60 mg/kg/vrk, ja tämä tulos vastaa havaintoja myös aikuisilla.

Retrospektiivinen arvio farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista 4–17-vuotiailla epilepsiaa sairastavilla lapsilla ja nuorilla vahvisti, että suun kautta annetun levetirasetaamin käyttö liitännäishoitona ei vaikuttanut samanaikaisesti annettujen karbamatsepiinin ja valproaatin vakaan tilan pitoisuuksiin seerumissa. Entsyymejä indusoivia epilepsialääkkeitä käyttävillä lapsilla levetirasetaamin puhdistuma suurenee kuitenkin 20 %:lla. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Probenesidi

Probenesidin (aine, joka estää erityistä munuaistubuluksista) on osoitettu annoksella 500 mg neljästi vuorokaudessa 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 (1000 mg vuorokaudessa) ei vaikuttanut oraalisten ehkäisyvalmisteiden (etinyyliestradioli ja levonorgestreeli) farmakokinetikkaan eikä endokriinisiin muuttujiin (luteinisoiva hormoni ja progesteroni). Levetirasetaami (2000 mg vuorokaudessa) 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 levetirasetaamin imeytymisen määrään, mutta imeytymisnopeus hidastuu hieman. Tietoja levetirasetaamin ja alkoholin yhteisvaikutuksesta ei ole.

4.6 Fertilitetti, 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. Levetirasetaami-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. Levettirasetaamipitoisuuden pienenemistä plasmassa on havaittu raskauden aikana. Pieneneminen on voimakkaampaa raskauden viimeisen kolmanneksen aikana (enimmillään 60 % lähtötilanteen pitoisuudesta ennen raskautta). Levettirasetaamia saavien raskaana olevien naisten asianmukainen hoito tulee taata.

Imetys

Levetirasetaami erittyy ihmisen rintamaitoon, joten imettämistä ei suositella. Jos imetyksen aikana kuitenkin tarvitaan levetirasetaamihoitoa, tulee hoidon hyödyt ja riskit punnita imetyksen tärkeys huomioiden.

Hedelmällisyys

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

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 valmisteelle hyväksytyissä epilepsian käyttöaiheissa.

Haittavaikutustaulukko

Kliinisistä tutkimuksista (aikuisilla, nuorilla, lapsilla ja yli 1 kuukauden ikäisillä imeväisillä) ja haittavaikutusseurannasta 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 ($< 1/10\ 000$).

<u>Elinjärjestelmä</u> (MeDRA)	<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>				Lääkeaineihottuma, johon

				liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (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, persoonallisuushäiriö, poikkeavat ajatukset, delirium
<u>Hermosto</u>	Uneliaisuus, päänsärky	Kouristus, tasapainohäiriö, heitehuimaus, letargia, vapina	Muistinmenetyks, 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>Munuaiset ja virtsatiet</u>				Akuutti munuaisvaurio
<u>Iho ja ihonalainen kudokset</u>		Ihottuma	Hiustenlähtö, ekseema, kutina	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme
<u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u>			Lihashyökkös, lihaskipu	Rabdomyolyyysi ja veren kreatiiniinikinaasipitoisuuden suureneminen*
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>		Voimattomuus/väsymys		
<u>Vammat ja</u>			Vamma	

* Merkitsevästi yleisempi japanilaispotilailla kuin muilla potilailla.

Kuvaus joistakin haittavaikutuksista

Ruokahaluttomuuden riski on suurempi, kun levetirasetaamia annetaan yhdessä topiramaatin kanssa. Useissa hiustenlähtötapaauksissa hiukset kasvoivat takaisin, kun levetirasetaamin käyttö keskeytettiin. Joissakin pansytopeniatapaauksissa todettiin luuydinlama.

Enkefalopatiatapaauksia 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 lapsipotilaalle. Näistä potilaista 60 sai levetirasetaamihoitoa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa. Ikäryhmässä 4–16 vuotta levetirasetaamihoitoa on saanut yhteensä 645 lapsipotilasta sekä lumekontrolloiduissa että avoimissa jatkotutkimuksissa. Näistä potilaista 233 sai levetirasetaamihoitoa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa. Markkinoilletulon 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-vuotiaasta imeväistä. Levetirasetaamilla ei tunnustettu 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 %), mielialanvaihteilua (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 v raportoitiin muita ikäryhmiä tai kokonaisturvallisuusprofiilia enemmän ärtyneisyyttä (hyvin yleinen, 11,7 %) ja koordinaatiohäiriöitä (yleinen, 3,3 %).

Kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa turvallisuustutkimuksessa, jonka oli tarkoitus osoittaa valmisteen samanarvoisuus, arvioitiin levetirasetaamin kognitiivisia ja neuropsykologisia vaikutuksia paikallisalkuisia kohtauksia saavilla 4–16-vuotiailla lapsilla. Siinä todettiin, että levetirasetaamin ja lumelääkkeen välillä ei ollut eroja (olivat samanarvoisia) tutkimussuunnitelman mukaisessa populaatiossa Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite -pisteiden muutoksessa lähtötilanteeseen nähden. Käytökselliseen ja emotionaaliseen toimintakykyyn liittyvät tulokset viittasivat aggressiivisen käyttäytymisen pahenemiseen levetirasetaamihoitoa saaneilla potilailla. Mittaus suoritettiin 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

4.9 Yliannostus

Oireet

Levetirasetaamin yliannostusten yhteydessä on esiintynyt uneliaisuutta, agitaatiota, aggressiivisuutta, tajunnan tason laskua, hengityslamaa ja koomaa.

Yliannostuksen hoito

Akuuteissa yliannostustapauksissa mahalaukku voidaan tyhjentää mahahuuhtelulla tai oksennuttamalla. Levetirasetaamille ei ole spesifistä vastalääkettä. Yliannoksen hoito on oireenmukaista ja hemodialyysia voidaan käyttää. Dialyysi poistaa 60 % levetirasetaamista ja 74 % päämetaboliitista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: epilepsialäkkeet, muut epilepsialäkkeet, ATC-koodi: N03AX14. Vaikuttava aine, levetirasetaami, on pyrrolidoni johdos (α -etyyli-2-okso-1-pyrrolidiiniasetamidin S-enantiomeeri). Se ei ole kemiallisesti sukua muille 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 tutkimukset osoittavat, että levetirasetaami vaikuttaa neuronien Ca^{2+} -konsentraatioon estämällä osittain N-tyypin Ca^{2+} -virtausta ja vähentämällä Ca^{2+} -ionien vapautumista neuronien varastoista. Lisäksi se kumoo osittain sinkin ja β -karboliinien aikaansaamaa GABA- ja glysiinivälitteisen virtauksen vähenemistä. Levetirasetaamin on todettu *in vitro* tehdyissä kokeissa myös sitoutuvan spesifiseen kohtaan jyräjän aivokudoksessa. Tämä sitoutumiskohta on synapsirakkulan proteiini 2A, jonka uskotaan osallistuvan vesikkelifuusioon ja neurotransmitterin eksosytoosiin. Levetirasetaamin ja samantyyppisten analogien affiniteettijärjestys sitoutumisessa synaptiseen rakkulaproteiiniin 2A korreloi niiden kykyyn estää kouristuksia hiiren audiogeenisessä epilepsiamallissa. Tämä havainto viittaa siihen, että levetirasetaamin ja synapsirakkulaproteiinin 2A vuorovaikutus näyttää olevan osallisena tämän lääkkeen antiepileptisessä vaikutuksessa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Ihmisellä vaikutus sekä paikallisalkuisissa että yleistyvissä epileptisissä tiloissa (epileptiformiset purkaukset / vilkkuvalon aiheuttama vaste) vahvistaa levetirasetaamin laajan farmakologisen profiilin.

Kliininen teho ja turvallisuus

Liittännäishoitona paikallisalkuisten (toissijaisesti yleistyvien tai yleistymättömien) epilepsia-kohtausten hoidossa aikuisilla, nuorilla, lapsilla ja yli 1 kuukauden ikäisillä imeväisillä

Levetirasetaamin teho on osoitettu aikuisilla kolmessa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joissa levetirasetaamia annettiin 1000 mg, 2000 mg tai 3000 mg vuorokaudessa jaettuna kahteen annokseen. 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 1000 mg, 31,6 % levetirasetaamiannoksen ollessa 2000 mg ja 41,3 % levetirasetaamiannoksen ollessa 3000 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. Hoidon kesto oli 14 viikkoa. Potilaat saivat kiinteäannoksista levetirasetaamia 60 mg/kg vuorokaudessa (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 esiintynyt lainkaan kohtauksia vähintään 6 kuukauteen ja 7,2 %:lla potilaista ei esiintynyt lainkaan kohtauksia vähintään 1 vuoteen.

Levetirasetaamin tehoa tutkittiin lapsipotilailla (ikä 1 kk–4 v) kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa oli mukana 116 potilasta ja jossa hoito kesti 5 päivää. Potilaille määrättiin vuorokausiannokseksi 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg tai 50 mg/kg oraaliuosta heidän ikäänsä perustuvan titrausohjelman mukaisesti. Annos 20 mg/kg/vrk titrattiin annokseen 40 mg/kg/vrk 1–6 kk ikäisille imeväisille, ja annos 25 mg/kg/vrk titrattiin annokseen 50 mg/kg/vrk 6 kk–4 v ikäisille imeväisille ja lapsille. Kokonaisvuorokausiannos annettiin kahteen päivän aikana annettavaan annokseen jaettuna. Tehon ensisijainen mittari oli vasteen saaneiden määrä (niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joiden paikallisalkuisten kouristusten keskimääräinen esiintymistiheys vuorokaudessa väheni ≥ 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 arviointijaksoilta. Vasteen saaneita katsottiin olevan 43,6 % levetirasetaamihoitoa 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. *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 (toissijaisesti 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 kontrolloidusti karbamatsepiinia vapauttavaan lääkevalmisteseen (samanarvoisuusvertailu) 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 kontrolloidusti karbamatsepiinia vapauttavaa lääkevalmistetta 400–1 200 mg vuorokaudessa tai levetirasetaamia 1000–3000 mg vuorokaudessa ja vasteesta riippuen hoidon kesto oli enintään 121 viikkoa.

6 kuukauden kohtaukseton jakso saavutettiin 73,0 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä ja 72,8 %:lla potilaista karbamatsepiiniryhmässä. 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 muu samanaikainen epilepsialääkitys voitiin lopettaa osalta potilaista, joilla levetirasetaamilla saatiin liittänohitoa hyvä vaste (36 aikuispotilasta 69:stä).

Liittänohitoa myoklonisten kohtausten hoidossa nuoruusiän myoklonista epilepsiaa sairastavilla aikuisilla ja yli 12-vuotiailla nuorilla

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 3000 mg vuorokaudessa jaettuna kahteen annokseen) ja 23,3 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä myoklonisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 %. Hoidon jatkuessa pitkäkestoisesti 28,6 %:lla potilaista ei ilmennyt lainkaan kohtauksia vähintään 6 kuukauteen ja 21,0 %:lla potilaista ei ilmennyt lainkaan kohtauksia vähintään 1 vuoteen.

Liitännäishoitona primaarisesti yleistyvien toonis-kloonisten kohtausten hoidossa idiopaattista yleistynyttä epilepsiaa sairastavilla aikuisilla ja yli 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 toonis-kloonisia kohtauksia esiintyy herätessä). Tutkimuksessa levetirasetaamia annettiin aikuisille ja nuorille 3000 mg vuorokaudessa ja lapsille 60 mg/kg vuorokaudessa jaettuna kahteen 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 lainkaan kohtauksia vähintään 6 kuukauteen ja 31,5 %:lla potilaista ei ilmennyt lainkaan kohtauksia vähintään 1 vuoteen.

5.2 Farmakokineetiikka

Levetirasetaami on hyvin liukeneva ja hyvin läpäisevä yhdiste. Farmakokineetiikka on lineaarinen ja sekä yksilöiden välinen että yksilöllinen vaihtelu on vähäistä. Puhdistuma ei muutu toistuvassa annostuksessa. Sukupuolen, etnisen taustan tai vuorokausirytmien aiheuttamasta vaihtelusta ei ole näyttöä. Farmakokineetiikka on samanlainen terveillä vapaaehtoisilla ja epilepsiapotilailla.

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 1–1,7 oraalilla tabletilla ja oraaliliuoksella 4 tuntia annoksen jälkeen).

Aikuiset ja nuoret

Imeytyminen

Levetirasetaami imeytyy oraalista annoksesta nopeasti, ja sen biologinen hyötösuhde on lähes 100 %.

Huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutetaan 1,3 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Vakaan tilan plasmapitoisuus saavutetaan kahden päivän kuluttua lääkityksen aloittamisesta, kun lääkeannos otetaan kahdesti vuorokaudessa.

Huippupitoisuus (C_{max}) on tavallisesti 31 µg/ml 1000 mg:n kerta-annoksen jälkeen ja vastaavasti 43 µg/ml 1000 mg x 2 annoksen 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 jakautumistilavuus on noin 0,5–0,7 l/kg, mikä vastaa elimistön lähes koko nestetilavuutta.

Metabolia

Levetirasetaamista metaboloituu ihmisellä vain pieni osuus. Päämetaboliareitti (24 % annoksesta) on asetamidiryhmän entsyymaattinen hydrolyysi. Päämetaboliitin (ucb L057) muodostuminen ei tapahdu maksan CYP450-isoentsyymien avulla. Asetamidiryhmän hydrolyysi tapahtuu useissa eri kudoksissa, kuten verisuolissa. Metaboliitti ucb L057 on farmakologisesti inaktiivinen.

Lisäksi on identifioitu kaksi muuta metaboliittia. Toinen muodostuu pyrrolidonirenkaan hydrolysoituessa (1,6 % annoksesta) ja toinen pyrrolidonirenkaan 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-interaktiotutkimuksissa ei ole osoitettu levetirasetaamin ja sen päämetaboliitin estävän ihmisen tärkeimpiä maksan CYP450-isoentsyymejä (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 1A2), glukuronyylitransferaaseja (UGT1A1 ja UGT1A6) eivätkä vaikuta 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* saadut tiedot ja *in vivo* -yhteisvaikutustiedot oraalista ehkäisyvalmisteista, digoksiinista ja varfariinista osoittavat, ettei merkittävää entsyymi-induktiota ole odotettavissa *in vivo*. Tästä johtuen levetirasetaamin 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.

Ensimmäisten 48 tunnin aikana levetirasetaamia 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 viittaa siihen, että levetirasetaami erittyy suodattamalla glomerulusten kautta, mutta imeytyy takaisin tubuluksista, ja että päämetaboliitti erittyy myös glomerulusten kautta suodattamalla, mutta sen lisäksi myös aktiivisesti tubuluksista.

Levetirasetaamin erityis korreloi kreatiinipuhdistuman kanssa.

Iäkkäät potilaat

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 kokonaispuhdistuma korreloi kreatiniini-puhdistuman kanssa. Sen vuoksi Levetiracetam Sandoz -valmisteen päivittäisen ylläpitoannoksen pienentämistä potilaan kreatiniinipuhdistuman mukaisesti suositellaan potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

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

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

Imeväiset ja lapset (ikä 1 kk–4 v)

Levetirasetaami imeytyi nopeasti ja huippupitoisuudet plasmassa havaittiin noin 1 tunti annostelun jälkeen, kun epilepsiaa sairastaville lapsille (1 kk–4 v) annettiin kerta-annos (20 mg/kg) 100 mg/ml oraalliliuosta. Farmakokineettiset tulokset viittasivat siihen, 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).

1 kk–16 v ikäisiin 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 muuttujaan. Tämä vaikutus oli voimakkain nuoremmilla imeväisillä ja väheni iän 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

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 sentrilobulaarinen hypertrofia sekä rasvakertymät ja kohonnut plasman

maksaentsyymi-arvot; eläinten altistus oli samaa luokkaa kuin ihmisellä ja muutoksilla saattaa olla merkitystä myös kliinisessä käytössä.

Rotilla 1 800 mg/kg/vrk annoksiin saakka (kuusinkertainen annos ihmiselle suurimpaan suositeltuun annokseen nähden kehon pinta-alaan [mg/m^2] tai altistuksen perusteella) vanhemmilla ja F1-sukupolvella ei havaittu haittavaikutuksia urosten eikä 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 kahdesta alkion ja sikiön kehitystä selvittävästä tutkimuksesta sikiön painon vähäiseen pienenemiseen liittyi luuston muutosten/lievien poikkeavuuksien marginaalista lisääntymistä. Alkiokuolleisuuteen kohdistuvaa vaikutusta ei todettu eikä epämuodostumien esiintyvyys ollut lisääntynyt. Tiineille naarasrotille NOAEL-annos (annos, jota käytettäessä ei havaittu haittavaikutuksia) oli 3 600 mg/kg/vrk (12 kertaa suurin ihmiselle suositeltu vuorokausiannos suhteessa kehon pinta-alaan) 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 1800 mg/kg/vrk. Annostus 1 800 mg/kg/vrk aiheutti emolle huomattavaa toksisuutta ja sikiön painon laskua, johon liittyi suurentunutta sikiön sydämen ja verisuoniston/luuston poikkeavuuksien esiintyvyyttä. NOAEL-annos oli emoilta < 200 mg/kg/vrk ja sikiöille 200 mg/kg/vrk (vastaa suurinta ihmiselle suositeltua vuorokausiannosta suhteessa kehon pinta-alaan).

Peri- ja postnataalista kehitystä tutkittiin rotilla levetirasetaamiannoksilla 70 mg/kg/vrk, 350 mg/kg/vrk ja 1 800 mg/kg/vrk. NOAEL-annos oli $\geq 1 800$ mg/kg/vrk F0-sukupolven naarailta ja F1-sukupolvessa (eloonjäänti, kasvu ja kehitys vieroitukseen saakka) (6 kertaa suurin ihmiselle suositeltu vuorokausiannos suhteessa kehon pinta-alaan).

Vastasyntyneillä ja nuorilla rotilla ja koirilla tehdyt eläintutkimukset osoittivat, että haittavaikutuksia ei havaittu missään tavallisissa kehittymisen tai kypsymisen päätapahtumissa annoksilla 1 800 mg/kg/vrk saakka (6–17 kertaa suurin ihmiselle suositeltu vuorokausiannos suhteessa kehon pinta-alaan).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiäidin:

Povidoni K25

Mikrokiteinen selluloosa

Kroskarmelloosinatrium

Krosopovidoni (tyyppi A)

Kolloidinen vedetön piidioksidi

Talkki

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste 250 mg

Hypromelloosi

Hydroksipropyyliselluloosa

Makrogoli 6000

Titaanidioksidi (E 171)

Talkki

Indigokarmiini (E 132) (sisältää natriumia)

Kalvopäällyste 500 mg

Hypromelloosi

Hydroksipropyylise lluloosa
Makrogoli 6000
Titaanidioksidi (E 171)
Talkki
Keltainen rautaoksidi (E 172)

Kalvopäällyste 1000 mg
Hypromelloosi
Hydroksipropyylise lluloosa
Makrogoli 6000
Titaanidioksidi (E 171)
Talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

Kesto-aika ensimmäisen avaamisen jälkeen:
Purkki: 100 päivää

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kalvopäällysteiset tabletit on pakattu OPA/Al/PVC-Al-läpipainopakkauksiin tai HPDE-purkkeihin, joissa on piidioksidigeeliä sisältävä polypropyleenikorkki. Läpipainopakkaukset ja purkit on pakattu pahvirasioihin.

Pakkauskoot:

Levetiracetam Sandoz 250 mg

Läpipainopakkaus: 10, 20, 28, 30, 50, 50×1, 60, 100, 120, 200 kalvopäällysteistä tablettia

Purkki: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120, 200 kalvopäällysteistä tablettia

Levetiracetam Sandoz 500 mg ja 1000 mg

Läpipainopakkaus: 10, 28, 30, 50, 50×1, 60, 100, 120, 200 kalvopäällysteistä tablettia

Purkki: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120, 200 kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

250 mg: 29179
500 mg: 29180
1000 mg: 29182

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.12.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

02.03.2020