

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 metyyli parahydroksibentsoattia (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).

Eriyispotilasryhmät

lääkkäät (yli 65-vuotiaat)

lääkkäiden 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.

Pediatriiset potilaat

Lääkäriin 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

Levetirasetaamin 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.

Annostussuositukset 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 oraaliliuoksella.

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

Liitännäishoito 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 oraaliliuoksella.

Annossuositukset 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 levetirasetamia), 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 levetirasetamia), 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 levetirasetamia), 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 levetirasetamin 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

Levetirasetamin 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

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

Verisolumäärät

Levetirasetamin annon yhteydessä, yleensä hoidon alussa, on joissakin harvinaisissa tapauksissa kuvattu verisolumäärien pienenemistä (neutropeniaa, agranulosytoosia, leukopeniaa, trombosytopeniaa ja pansytopeniaa). Täydellinen verenkuvasta tulisi määrittää, jos potilaalla ilmenee huomattavaa heikkoutta, kuumetta, uusiutuvia infektioita tai hyytymishäiriöitä (ks. kohta 4.8).

Itsemurha

Epilepsialääkkeiden (myös levetirasetamin) 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

Levetirasetami voi aiheuttaa psykoottisia oireita ja poikkeavaa käyttäytymistä, kuten ärtyneisyyttä ja aggressiivisuutta. Levetirasetamihoitoa 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 parahydroksibentsoattia (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 annettujen 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 levonorgestreli) farmakokinetiikkaan, eikä endokriinisiin muuttujiin (luteinisoiva hormoni ja

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

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 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. Levetirasetaamimonoterapialle kohdussa altistuneiden lasten neurologisesta kehityksestä on saatavilla vain vähän tietoa. Nykyiset epidemiologiset tutkimukset (noin 100 lapsella) eivät kuitenkaan viittaa neurologisen kehityksen häiriöiden tai viivästyksen 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
Immuuni-järjestelmä				Lääkeaineihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (DRESS), yliherkkyys (myös angioedeema ja anafylaksia)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Anoreksia	Painonlasku, painonnousu	Hyponatremia
Psykkiset häiriöt		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
Hermosto	Uneliaisuus, päänsärky	Kouristus, tasapainohäiriö,	Muistinmenetyt, 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	Hiustenlähtö, ekseema, kutina	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihasheikkous, lihaskipu	Rabdomyolyyysi ja veren kreatiinikinaasi-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 pansytopeniataapauksissa todettiin luuydinlama.

Enkefalopatiataapauksia 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-vuotiasta 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 %), mielialanvaihteluja (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-haittatasapainon 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 antiepileptisiksi 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 kumoo osittain sinkin ja β -karboliinien aikaansaamaa GABA- ja glysiinivälitteisen virtauksen vähenemistä. Levetirasetaamin on todettu *in vitro* tehdyissä kokeissa sitoutuvan spesifiseen kohtaan jyräjän 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 edistävästä vaikutuksesta. 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 arviointijaksoilta.

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.

Lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa levetirasetamille 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

Levetirasetamin teho ainoana epilepsialääkkeenä 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 lisälääkkeenä hyvä vaste, purkaa muu samanaikainen epilepsialääkitys (36 aikuista potilasta 69:stä).

Lisälääkkeenä 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.

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

5.2 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 oraalisesti annettuna 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 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 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-, SULT1E1- 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 munuaispuhdistuma on 0,6 ml/min/kg ja ucb L057:n 4,2 ml/min/kg. Tämä osoittaa, että levetirasetami erittyy suodattamalla munuaiskeräsistä, mutta imeytyy takaisin munuaistiehyistä ja että päämetaboliitti erittyy samoin munuaiskeräsistä suodattamalla mutta sen lisäksi myös aktiivisesti munuaistiehyistä. Levetirasetamin erityis on suhteessa kreatiniinipuhdistumaan.

lääkkäät

lääkkäillä 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).

Pediatriiset 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 oraaliliuosta. 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).

Iläntään 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-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 kohonnut 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/m²) 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. Alkiokuolleisuuden 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)
Asesulfaamikaliium (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

02.03.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Levetiracetam STADA 100 mg/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller 100 mg levetiracetam.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje ml innehåller 2,5 mg metylparahydroxibensoat (E218), 300 mg flytande maltitol (E965), 14,8 mg natrium och 0,0016 mg benzylalkohol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning.

Klar vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Levetiracetam Stada är indicerat som monoterapi vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna och ungdomar från 16 år med nydiagnostiserad epilepsi.

Levetiracetam Stada är indicerat som tilläggsbehandling

- vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, ungdomar, barn och spädbarn från en månads ålder med epilepsi
- vid myokloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med juvenil myoklonisk epilepsi
- vid primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med idiopatisk generaliserad epilepsi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Monoterapi för vuxna och ungdomar från 16 år

Den rekommenderade startdosen är 250 mg två gånger dagligen vilket bör ökas till en initial terapeutisk dos om 500 mg två gånger dagligen efter två veckors behandling. Dosen kan ytterligare ökas med 250 mg två gånger dagligen varannan vecka beroende på klinisk respons. Den maximala dosen är 1500 mg två gånger dagligen.

Tilläggsbehandling för vuxna (≥18 år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger 50 kg eller mer

Den initiala terapeutiska dosen är 500 mg två gånger dagligen. Denna dos kan sättas från första behandlingsdagen.

Den dagliga dosen kan ökas upp till 1 500 mg två gånger dagligen beroende på klinisk respons och tolerabilitet. Dosjustering kan ske med ökning och minskning om 500 mg två gånger dagligen varannan till var fjärde vecka.

Avslutande av behandling

Om levetiracetam-behandlingen måste avbrytas rekommenderas en gradvis utsättning (t.ex. till vuxna och ungdomar som väger mer än 50 kg: en dosminskning med 500 mg två gånger dagligen varannan till var fjärde vecka; till spädbarn äldre än 6 månader, barn och ungdomar som väger mindre än 50 kg: dosminskningar bör inte överstiga 10 mg/kg två gånger dagligen varannan vecka; till spädbarn (yngre än 6 månader): dosminskningar bör inte överstiga 7 mg/kg två gånger dagligen varannan vecka).

Särskilda patientgrupper

Äldre (65 år och äldre)

Dosjustering rekommenderas till äldre patienter med nedsatt njurfunktion (se ”Nedsatt njurfunktion” nedan).

Nedsatt njurfunktion

Den dagliga dosen måste justeras individuellt med hänsyn till njurfunktion.

För vuxna patienter, se tabellen nedan och justera dosen enligt denna. För att använda denna doseringstabell måste patientens kreatininclearance (CLcr) ml/min uppskattas. CLcr ml/min kan värderas genom bestämning av serumkreatinin (mg/dl), för vuxna och ungdomar som väger 50 kg eller mer genom att använda följande formel:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140\text{-ålder (år)] x vikt (kg)}}{72 \times \text{serumkreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ för kvinnor})$$

Därefter justeras CLcr för kroppens ytarea (BSA; body surface area) enligt följande:

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

Dosjustering för vuxna och ungdomar som väger mer än 50 kg med nedsatt njurfunktion:

Grupp	Kreatininclearance (ml/min/1,73 m ²)	Dos och frekvens
Normal	>80	500 till 1500 mg två gånger per dag
Lätt	50–79	500 till 1000 mg två gånger per dag
Måttlig	30–49	250 till 750 mg två gånger per dag
Svår	<30	250 till 500 mg två gånger per dag
Patienter med njursjukdom i slutstadiet som genomgår dialys ⁽¹⁾	-	500 till 1000 mg en gång per dag ⁽²⁾

⁽¹⁾ En startdos om 750 mg rekommenderas första behandlingsdagen med levetiracetam.

⁽²⁾ Efter dialys rekommenderas en tilläggsdos om 250 till 500 mg.

För barn med nedsatt njurfunktion måste levetiracetamdosen justeras efter njurfunktionen eftersom clearance av levetiracetam är beroende av njurfunktionen. Denna rekommendation är baserad på en studie på vuxna patienter med nedsatt njurfunktion.

CLcr ml/min/1,73 m² kan värderas genom bestämning av serumkreatinin (mg/dl), för yngre ungdomar, barn och spädbarn, genom att använda följande formel (Schwartz formel):

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Längd (cm)} \times k_s}{\text{Serumkreatinin (mg/dl)}}$$

$k_s=0,45$ hos fullgångna spädbarn och upp till 1 år; $k_s=0,55$ hos barn yngre än 13 år och ungdomar (flickor); $k_s=0,7$ hos ungdomar (pojkar).

Dosjustering för spädbarn, barn och ungdomar som väger mindre än 50 kg med nedsatt njurfunktion:

Grupp	Kreatininclearance	Dos och frekvens ⁽¹⁾
-------	--------------------	---------------------------------

	(ml/min/1,73m ²)	Spädbarn 1 månad till yngre än 6 månader	Spädbarn 6 till 23 månader, barn och ungdomar som väger mindre än 50 kg
Normal	>80	7 till 21 mg/kg (0,07 till 0,21 ml/kg) två gånger per dag	10 till 30 mg/kg (0,10 till 0,30 ml/kg) två gånger per dag
Lätt	50–79	7 till 14 mg/kg (0,07 till 0,14 ml/kg) två gånger per dag	10 till 20 mg/kg (0,10 till 0,20 ml/kg) två gånger per dag
Måttlig	30–49	3,5 till 10,5 mg/kg (0,035 till 0,105 ml/kg) två gånger per dag	5 till 15 mg/kg (0,05 till 0,15 ml/kg) två gånger per dag
Svår	<30	3,5 till 7 mg/kg (0,035 till 0,07 ml/kg) två gånger per dag	5 till 10 mg/kg (0,05 till 0,10 ml/kg) två gånger per dag
Patienter med njursjukdom i slutstadiet som genomgår dialys	--	7 till 14 mg/kg (0,07 till 0,14 ml/kg) en gång per dag ⁽²⁾ ⁽⁴⁾	10 till 20 mg/kg (0,10 till 0,20 ml/kg) en gång per dag ⁽³⁾ ⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Levetiracetam Stada oral lösning bör användas för doser under 250 mg, när doseringsrekommendationen inte kan uppnås genom att ta flera tabletter à 250 mg och till patienter som inte kan svälja tabletter.

⁽²⁾ 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) som initialdos rekommenderas på behandlingens första dag med levetiracetam.

⁽³⁾ 15 mg/kg (0,15 ml/kg) som initialdos rekommenderas på behandlingens första dag med levetiracetam.

⁽⁴⁾ Efter dialys rekommenderas en tilläggsdos om 3,5 till 7 mg/kg (0,035 till 0,07 ml/kg).

⁽⁵⁾ Efter dialys rekommenderas en tilläggsdos om 5 till 10 mg/kg (0,05 till 0,10 ml/kg).

Nedsatt leverfunktion

Det behövs ingen dosjustering hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion kan kreatininclearance ge en underskattning av njurinsufficiensen. Därför rekommenderas en 50%-ig reduktion av den dagliga dosen när kreatininclearance är <60 ml/min/1,73 m².

Pediatrik population

Läkaren bör förskriva den bäst lämpade läkemedelsformen, förpackningsstorleken och styrkan utifrån ålder, vikt och dos.

Levetiracetam oral lösning är den beredningsform som bör användas till spädbarn och barn under 6 år. Dessutom är tillgängliga tablettstyrkor inte lämpliga som initialbehandling hos barn som väger mindre än 25 kg, till patienter som inte kan svälja tabletter eller för administrering av doser under 250 mg. I alla dessa fall bör levetiracetam oral lösning användas.

Monoterapi

Säkerhet och effekt med levetiracetam som monoterapi har inte säkerställts för barn och ungdomar under 16 år.

Data saknas.

Tilläggsbehandling för spädbarn från 6 till 23 månader, barn (2 till 11 år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger mindre än 50 kg

Den initiala terapeutiska dosen är 10 mg/kg två gånger dagligen.

Den dagliga dosen ökas upp till 30 mg/kg två gånger dagligen beroende på klinisk respons och tolerabilitet. Dosjusteringar bör inte överstiga ökning eller minskningar med 10 mg/kg två gånger dagligen varannan vecka. Den lägsta effektiva dosen bör användas.

Dos till barn som väger 50 kg eller mer är samma som till vuxna.

Dosrekommendationer för spädbarn från 6 månader, barn och ungdomar:

Vikt	Startdos: 10 mg/kg två gånger dagligen	Maxdos: 30 mg/kg två gånger dagligen
6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0,6 ml) två gånger dagligen	180 mg (1,8 ml) två gånger dagligen
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 ml) två gånger dagligen	300 mg (3 ml) två gånger dagligen
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 ml) två gånger dagligen	450 mg (4,5 ml) två gånger dagligen
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) två gånger dagligen	600 mg (6 ml) två gånger dagligen
25 kg	250 mg två gånger dagligen	750 mg två gånger dagligen
Från 50 kg ⁽²⁾	500 mg två gånger dagligen	1 500 mg två gånger dagligen

⁽¹⁾ Barn som väger 25 kg eller mindre bör helst starta behandlingen med Levetiracetam Stada 100 mg/ml oral lösning.

⁽²⁾ Dos till barn och ungdomar som väger 50 kg eller mer är samma som till vuxna.

Tilläggssterapi för spädbarn från 1 månads ålder till yngre än 6 månaders ålder

Den initiala terapeutiska dosen är 7 mg/kg två gånger dagligen.

Den dagliga dosen kan ökas upp till 21 mg/kg två gånger dagligen beroende på klinisk respons och tolerabilitet. Dosjusteringar bör inte överstiga ökning eller minskning med 7 mg/kg två gånger dagligen varannan vecka. Den lägsta effektiva dosen bör användas.

Behandlingen för spädbarn bör inledas med Levetiracetam Stada 100 mg/ml oral lösning.

Dosrekommendationer för spädbarn från 1 månads ålder till yngre än 6 månaders ålder:

Vikt	Startdos: 7 mg/kg två gånger dagligen	Maxdos: 21 mg/kg två gånger dagligen
4 kg	28 mg (0,3 ml) två gånger dagligen	84 mg (0,85 ml) två gånger dagligen
5 kg	35 mg (0,35 ml) två gånger dagligen	105 mg (1,05 ml) två gånger dagligen
7 kg	49 mg (0,5 ml) två gånger dagligen	147 mg (1,5 ml) två gånger dagligen

Tre förpackningsstorlekar finns tillgängliga:

- En 300 ml flaska med en 10 ml spruta för oral användning (avger upp till 1000 mg levetiracetam) graderad i steg om 0,25 ml (motsvarande 25 mg).
- Denna förpackningsstorlek ska förskrivas till barn 4 år och äldre, ungdomar och vuxna.
- En 150 ml flaska med en 3 ml spruta för oral användning (avger upp till 300 mg levetiracetam) graderad i steg om 0,1 ml (motsvarande 10 mg).
- För att säkerställa doseringsnoggrannheten bör denna förpackningsstorlek förskrivas för spädbarn från 6 månader och små barn upp till 4 år.
- En 150 ml flaska med en 1 ml spruta för oral användning (avger upp till 100 mg levetiracetam) graderad i steg om 0,05 ml (motsvarande 5 mg).
- För att säkerställa doseringsnoggrannheten bör denna förpackningsstorlek förskrivas för spädbarn från 1 månads ålder till yngre än 6 månaders ålder.

Administreringsätt

Levetiracetam Stada är för oral användning.

Den orala lösningen kan lösas upp i ett glas vatten eller i nappflaska och kan tas med eller utan föda. Efter oral administrering kan levetiracetam ge en bitter smak.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller andra pyrrolidonderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Nedsatt njurfunktion

Administrering av levetiracetam till patienter med nedsatt njurfunktion kan kräva dosjustering. Hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion rekommenderas utredning av njurfunktionen före fastställande av dosen (se avsnitt 4.2).

Akut njurskada

Användning av levetiracetam har i mycket sällsynta fall associerats med akut njurskada, med debut efter några dagar till flera månader.

Cytopenier

Sällsynta fall av cytopenier (neutropeni, agranulocytos, leukopeni, trombocytopeni och pancytopeni) har förekommit i samband med administrering av levetiracetam, vanligtvis i början av behandlingen. Fullständig blodstatus rekommenderas hos patienter som upplever betydande svaghet, pyrexia, återkommande infektioner eller koagulationsrubbningar (se avsnitt 4.8).

Själv mord

Själv mord, självmordsförsök, suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlats med antiepileptika (inklusive levetiracetam). En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd.

Därför ska patienter övervakas för tecken på depression och/eller suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådask till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på depression och/eller suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

Onormalt och aggressivt uppförande

Levetiracetam kan orsaka psykotiska symtom och avvikande beteende, inklusive irritabilitet och aggressivitet. Patienter som behandlas med levetiracetam ska övervakas med avseende på utveckling av psykiatriska tecken som tyder på betydande förändringar av sinnesstämning och/eller personlighet. Om sådana beteenden observeras ska anpassning av behandlingen eller en gradvis utsättning av behandlingen övervägas. Om man överväger utsättning, se avsnitt 4.2.

Pediatrik population

Tillgängliga data på barn tyder inte på någon påverkan på tillväxt och pubertet. Långtidseffekter på inlärning, intelligens, tillväxt, endokrina funktioner, pubertet och förmåga att få barn är fortfarande okända hos barn.

Hjälpämnen

Levetiracetam Stada 100 mg/ml oral lösning innehåller metylparhydroxibensoat (E218) som kan orsaka allergiska reaktioner (eventuellt försenad).

Den innehåller också flytande maltitol (E965). Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: fruktosintolerans.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dvs. är näst intill "natriumfri". Detta läkemedel innehåller 0,0016 mg bensylalkohol i varje ml. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

Detta läkemedel ska inte användas längre än 1 vecka till barn yngre än 3 år.

Stora volymer ska användas med försiktighet och endast om absolut nödvändigt, särskilt till gravida eller ammande kvinnor p.g.a. risken för ackumulering och toxicitet (metabolisk acidosis).

Stora volymer ska användas med försiktighet och endast om absolut nödvändigt, särskilt till patienter med nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion p.g.a. risken för ackumulering och toxicitet (metabolisk acidosis).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antiepileptika

Data från kliniska studier före marknadsföring genomförda på vuxna indikerar att levetiracetam inte

påverkar andra antiepileptikas serumkoncentrationer (fenytoin, karbamazepin, valproatsyra, fenobarbital, lamotrigin, gabapentin och primidon) och att dessa antiepileptika inte påverkar levetiracetams farmakokinetik.

Liksom hos vuxna finns inga belägg för kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner hos pediatrika patienter som fått upp till 60 mg/kg/dag av levetiracetam.

En retrospektiv utvärdering av farmakokinetiska interaktioner hos barn och ungdomar med epilepsi (4 till 17 år) bekräftade att tilläggsbehandling med oralt administrerad levetiracetam inte påverkade serumkoncentrationer vid steady state av samtidigt administrerad karbamazepin och valproat. Data tydde dock på ett 20 % högre clearance av levetiracetam hos barn som tar enzyminducerande antiepileptika. Dosjusteringar krävs inte.

Probenecid

Probenecid (500 mg fyra gånger dagligen), ett ämne som blockerar njurarnas tubulära sekretion, har visats hämma renal utsöndring av den primära metaboliten men inte av levetiracetam. Koncentrationen av denna metabolit förblir emellertid låg.

Metotrexat

Samtidig administrering av levetiracetam och metotrexat har rapporterats minska clearance för metotrexat, vilket resulterar i högre/förlängd blodkoncentration av metotrexat till potentiellt toxiska nivåer. Nivåerna av metotrexat och levetiracetam i blod bör övervakas noga hos patienter som behandlas samtidigt med de två läkemedlen.

Perorala preventivmedel och andra farmakokinetiska interaktioner

Levetiracetam 1 000 mg dagligen påverkade inte farmakokinetiken hos perorala preventivmedel (etinyl-estradiol och levonorgestrel); endokrina parametrar (luteiniseringshormon och progesteron) ändrades inte. Levetiracetam 2 000 mg dagligen påverkade inte farmakokinetiken hos digoxin och warfarin; protrombintiden ändrades inte. Samtidig administrering med digoxin, perorala preventivmedel och warfarin påverkade inte levetiracetams farmakokinetik.

Laxermedel

Det har förekommit enstaka rapporter om minskad effekt av levetiracetam när det osmotiska laxermedlet makrogol har administrerats samtidigt med oralt levetiracetam. Makrogol bör därför inte tas oralt inom en timme före och en timme efter intag av levetiracetam.

Föda och alkohol

Absorptionsgraden av levetiracetam ändras inte av föda, men absorptions hastigheten minskade något. Det finns inga data rörande interaktion mellan levetiracetam och alkohol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder bör få råd från en specialist. Behandling med levetiracetam bör omprövas när en kvinna planerar att bli gravid. Som med alla antiepileptika ska plötslig utsättning av levetiracetam undvikas, eftersom detta kan leda till anfall med allvarliga följder för både kvinnan och det ofödda barnet. Monoterapi är om möjligt alltid att föredra eftersom behandling med flera antiepileptika kan vara förenad med en större risk för medfödda missbildningar än monoterapi, beroende på vilka antiepileptika som används.

Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor, som exponerats för levetiracetam som monoterapi (över 1 800, där exponeringen skedde under den 1: a trimestern hos över 1 500 av dem), har dokumenterats efter marknadsgodkännandet och tyder inte på någon ökning av risken för allvarliga medfödda missbildningar. Det finns endast begränsat med data vad gäller neurologisk utveckling hos barn som exponerats för levetiracetam som monoterapi in utero. Aktuella epidemiologiska studier (hos ungefär

100 barn) tyder emellertid inte på en ökad risk för neurologiska utvecklingsstörningar eller försenad neurologisk utveckling.

Levetiracetam kan användas under graviditet om det efter noggrant övervägande anses vara kliniskt nödvändigt. I sådana fall rekommenderas den lägsta effektiva dosen.

Fysiologiska förändringar under graviditet kan påverka levetiracetam-koncentrationen. Minskad levetiracetam-koncentration i plasma har observerats under graviditet. Denna minskning är mer uttalad under tredje trimestern (upp till 60% av utgångsvärdet före graviditet). Lämplig klinisk behandling ska säkerställas för gravida kvinnor som behandlas med levetiracetam.

Amning

Levetiracetam utsöndras i human bröstmjölks. Därför rekommenderas inte amning. Om levetiracetam-behandling är nödvändig under amning, ska nytta/risken med behandling dock vägas mot vikten av amning.

Fertilitet

I djurstudier upptäcktes ingen effekt på fertilitet (se avsnitt 5.3). Inga kliniska data finns, eventuell risk för människa är okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Levetiracetam har liten eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Då känsligheten kan variera mellan individer, kan vissa patienter uppleva somnolens eller andra symtom relaterade till centrala nervsystemet, särskilt i början av behandlingen eller efter dosökning. Därför rekommenderas försiktighet hos dessa patienter vid aktiviteter som kräver skärpt uppmärksamhet, t.ex. framförande av fordon eller handhavande av maskinell utrustning. Patienter rekommenderas att inte framföra fordon eller använda maskiner tills det är fastställt att deras förmåga att utföra sådana aktiviteter inte påverkas.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De oftast rapporterade biverkningarna var nasofaryngit, somnolens, huvudvärk, utmattning och yrsel. Säkerhetsprofilen nedan baseras på den sammanlagda säkerhetsanalysen av placebokontrollerade kliniska studier avseende alla indikationer, med totalt 3416 patienter behandlade med levetiracetam. Dessa data är kompletterade med användning av levetiracetam i öppna fortsättningsstudier samt med erfarenhet efter marknadsföring. Levetiracetams säkerhetsprofil är i allmänhet densamma i alla åldersgrupper (vuxna och pediatrika patienter) och för alla godkända epilepsi-indikationer.

Lista över biverkningar

Biverkningar som rapporterats från kliniska studier (vuxna, ungdomar, barn och spädbarn >1 månad) och efter marknadsföring listas i följande tabell efter organklass och frekvens. Biverkningarna presenteras i fallande allvarlighetsgrad och deras frekvens är definierad på följande sätt: mycket vanliga: ($\geq 1/10$); vanliga: ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga: ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); sällsynta: ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); och mycket sällsynta: ($< 1/10\ 000$).

<u>MedDRA organklass</u>	<u>Frekvens</u>			
	<u>Mycket vanliga</u>	<u>Vanliga</u>	<u>Mindre vanliga</u>	<u>Sällsynta</u>
<u>Infektioner och infestationer</u>	Nasofaryn- git			Infektion
<u>Blodet och lymfsystemet</u>			Trombocytopeni, leukopeni	Pancytopeni, neutropeni, agranulocytos

<u>MedDRA organklass</u>	<u>Frekvens</u>			
	<u>Mycket vanliga</u>	<u>Vanliga</u>	<u>Mindre vanliga</u>	<u>Sällsynta</u>
<u>Immunsystemet</u>				Läkemedelsutlösta utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), hypersensitivitet (inklusive angioödem och anafylaxi)
<u>Metabolism och nutrition</u>		Anorexi	Viktninskning, Viktökning	Hyponatremi
<u>Psykiska störningar</u>		Depression, fientlighet/ aggression, ångest, insomni, nervositet/ irritabilitet	Självordsförsök, självordstankar, psykotisk störning, onormalt uppförande, hallucination, ilska, förvirring, panikattack, emotionell labilitet/ humörsvängninga r, agitation	Självord, personlighetsstörninga r, onormalt tänkande, delirium
<u>Centrala och perifera nervsystemet</u>	Somnolens , Huvudvärk	Konvulsion, balansrubbing, yrsel, letargi, tremor	Amnesi, försämring av minnet, onormal koordination/ataxi , parestesi, störning i uppmärksamheten	Koreoatetos, dyskinesi, hyperkinesi, gångrubbing, encefalopati
<u>Ögon</u>			Diplopi, dimsyn	
<u>Öron och balansorgan</u>		Vertigo		
<u>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</u>		Hosta		
<u>Magtarmkanalen</u>		Buksmärta, diarré, dyspepsi, kräkningar, illamående		Pankreatit
<u>Lever och gallvägar</u>			Onormalt leverfunktionstest	Leversvikt, hepatit
<u>Hud och subkutan vävnad</u>		Utslag	Alopeci, eksem, klåda	Toxisk epidermal nekrolis, Stevens- Johnsons syndrom, erythema multiforme
<u>Muskuloskeletal systemet och</u>			Muskelsvaghet, myalgi	Rabdomyolys och förhöjt

<u>MedDRA organklass</u>	<u>Frekvens</u>			
	<u>Mycket vanliga</u>	<u>Vanliga</u>	<u>Mindre vanliga</u>	<u>Sällsynta</u>
<u>bindväv</u>				kreatinfosfokinas i blodet*
<u>Njurar och urinvägar</u>				Akut njurskada
<u>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsställ et</u>		Asteni/utmattning		
<u>Skador och förgiftningar och behandlings- komplikationer</u>			Skada	

*Prevalensen är signifikant högre hos japanska patienter jämfört med hos icke-japanska patienter.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Risken för anorexi är högre när levetiracetam administreras samtidigt med topiramamat. I flera fall av alopeci sågs återhämtning när levetiracetam sattes ut. Benmargssuppression identifierades i några av fallen av pancytopeni.

Fall med encefalopati inträffade vanligen i början av behandlingen (några dagar till några månader) och var reversibla efter avslutad behandling.

Pediatrik population

Hos patienter i åldern 1 månad till yngre än 4 år har totalt 190 patienter behandlats med levetiracetam i placebokontrollerade studier och öppna fortsättningsstudier. Sextio av dessa patienter behandlades med levetiracetam i placebokontrollerade studier. Hos patienter i åldern 4–16 år har totalt 645 patienter behandlats med levetiracetam i placebokontrollerade studier och öppna fortsättningsstudier. 233 av dessa patienter behandlades med levetiracetam i placebokontrollerade studier. I båda dessa åldersgrupper är data kompletterade med erfarenhet av levetiracetamanvändning efter marknadsföringen.

Dessutom exponerades 101 spädbarn yngre än 12 månader i en säkerhetsstudie efter marknadsföringen. Inga nya säkerhetsrisker för levetiracetam identifierades för spädbarn yngre än 12 månader med epilepsi.

Levetiracetams biverkningsprofil är i allmänhet densamma i alla åldersgrupper och för alla godkända epilepsi-indikationer. Resultat av säkerheten hos pediatrika patienter i placebokontrollerade studier överensstämde med levetiracetams säkerhetsprofil hos vuxna utom för beteende- och psykiatriska biverkningar som var vanligare hos barn än hos vuxna. Hos barn och ungdomar i åldern 4–16 år rapporterades kräkning (mycket vanlig, 11,2 %), agitation (vanlig, 3,4 %), humörsvängningar (vanlig, 2,1 %), emotionell labilitet (vanlig, 1,7 %), aggression (vanlig, 8,2 %), onormalt uppförande (vanlig, 5,6 %) och letargi (vanlig, 3,9 %) oftare än i andra åldersgrupper eller i den totala säkerhetsprofilen. Hos spädbarn och barn i åldern 1 månad till mindre än 4 år rapporterades irritabilitet (mycket vanlig, 11,7 %) och onormal koordination (vanlig, 3,3 %) oftare än i andra åldersgrupper eller i den totala säkerhetsprofilen.

I en dubbelblind, placebokontrollerad pediatrik säkerhetsstudie med ”non-inferiority”-design har kognitiva och neuropsykologiska effekter av levetiracetam utvärderats hos barn 4–16 år med partiella anfall. Man kom fram till att levetiracetam inte skilde sig (var ”non-inferior”) från placebo när det gällde förändring från baslinjen beträffande poäng i Leiter-R Attention och Memory Screen Composite i per protokoll-populationen. Resultat relaterade till beteende och känslfunktioner tydde

på en försämring hos levetiracetam-behandlade patienter avseende aggressiva beteenden mätt på ett standardiserat och systematiskt sätt genom användning av ett validerat verktyg (CBCL – Achenbach Child Behaviour Checklist). Emellertid upplevde patienter som tog levetiracetam i den uppföljande, öppna, långtidsstudien ingen försämring, i genomsnitt, av sina beteenden eller känslfunktioner; specifikt var mätningar av aggressivt beteende inte sämre än utgångsvärdet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan):

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Somnolens, agitation, aggressivitet, medvetandesänkning, andningsdepression och koma observerades vid överdosering med levetiracetam.

Hantering av överdosering

Efter en akut överdosering bör magen tömmas genom magsköljning eller genom induktion av kräkningar. Det finns ingen specifik antidot mot levetiracetam. Behandling av en överdos är symptomatisk och kan inkludera hemodialys. Effektiviteten vid dialysutsöndringen är 60 % för levetiracetam och 74 % för den primära metaboliten.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antiepileptika, övriga antiepileptika, ATC kod: N03AX14.

Den aktiva substansen levetiracetam är ett pyrrolidonderivat (S-enantiomer av α -etyl-2-oxo-1-pyrrolidin acetamid), kemiskt obesläktad till existerande antiepileptiska aktiva substanser.

Verkningsmekanism

Verkningsmekanismen för levetiracetam är ännu inte helt klarlagd. *In vitro*- och *in vivo*-experiment tyder på att levetiracetam inte påverkar cellernas basala egenskaper eller normal neurotransmission. *In vitro*-studier visar att levetiracetam påverkar intraneuronala Ca^{2+} -nivåer genom partiell hämning av Ca^{2+} -strömmar av N-typ och genom att reducera frisläppandet av Ca^{2+} från intraneuronala lager. Dessutom upphäver levetiracetam delvis reduktionen av GABA- och glycin-medierade strömmar inducerad av zink och β -karboliner. Vidare har levetiracetam i *in vitro*-studier visats binda till ett specifikt bindningsställe i hjärnvävnad hos gnagare. Detta bindningsställe är det synaptiska vesikelproteinet 2A, som förmodas vara involverat i vesikelfusion och exocytos av neurotransmittorer. Levetiracetam och besläktade analoger visar en rangordning av affinitet för bindning till det synaptiska vesikelproteinet 2A som korrelerar till styrkan av deras anfallsskydd i den audiogena epilepsimodellen hos mus. Detta fynd tyder på att interaktionen mellan levetiracetam och det synaptiska vesikelproteinet 2A verkar bidra till läkemedlets antiepileptiska verkningsmekanism.

Farmakodynamiska effekter

Levetiracetam visar anfallsskydd i ett brett urval av djurmodeller av partiella och primärt

generaliserade anfall utan att ha pro-konvulsiv effekt. Den primära metaboliten är inaktiv. Hos människa har en aktivitet i både partiella och generaliserade epileptiska tillstånd (epileptiform urladdning/fotoparoxysmal respons) bekräftat den breda farmakologiska profilen hos levetiracetam.

Klinisk effekt och säkerhet

Tilläggsbehandling vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, ungdomar, barn och spädbarn från 1 månads ålder med epilepsi.

Effekten av levetiracetam hos vuxna har visats i tre dubbelblinda, placebokontrollerade studier med dagliga doser på 1 000 mg, 2 000 mg eller 3 000 mg, administrerade som två separata doser, med en behandlingsduration på upp till 18 veckor. I en poolad analys var procentandelen av patienterna som uppnådde en minskning på 50 % eller mer från baslinjen av frekvensen av partiella anfall per vecka vid en stadigvarande dos (12/14 veckor) 27,7 %, 31,6 % respektive 41,3 % av patienterna som behandlades med 1 000, 2 000 respektive 3 000 mg levetiracetam och 12,6 % av patienterna i placebogruppen.

Pediatrik population

Hos pediatrika patienter (4 till 16 år) fastställdes effekten av levetiracetam i en dubbelblind, placebokontrollerad 14-veckors studie som inkluderade 198 patienter. I studien erhöll patienterna en fast dos av levetiracetam, 60 mg/kg/dag, (administrerad som två doser per dag). 44,6 % av patienterna som behandlades med levetiracetam och 19,6 % av patienterna i placebogruppen fick en minskning av frekvensen av partiella anfall per vecka med 50% eller mer från baslinjen. Vid fortsatt långtidsbehandling var 11,4 % av patienterna anfallsfria under minst 6 månader och 7,2 % var anfallsfria under minst 1 år.

Hos pediatrika patienter (1 månad till yngre än 4 år) fastställdes effekten av levetiracetam i en dubbelblind, placebokontrollerad studie som inkluderade 116 patienter och med en behandlingsvarighet om 5 dagar. I denna studie erhöll patienterna 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg eller 50 mg/kg som dagliga doser av oral lösning baserat på deras ålderstitrerings-schema. En dos om 20 mg/kg/dag som titrerades till 40 mg/kg/dag för spädbarn från 1 månad till yngre än 6 månader och en dos om 25 mg/kg/dag som titrerades till 50 mg/kg/dag för spädbarn och barn från 6 månader till yngre än 4 år användes i denna studie. Den totala dagliga dosen delades upp på 2 administreringar per dag. Det primära effektmåttet var responsfrekvensen (andelen patienter i % med ≥ 50 % minskning från baslinjen i genomsnittlig frekvens av dagliga partiella anfall) utvärderad av en blindad central läsare genom användning av en 48-timmars EEG-video. Effektanalysen bestod av 109 patienter som hade minst 24 timmars EEG-video både vid baslinjen och i utvärderingsperioderna. 43,6 % av patienterna behandlade med levetiracetam och 19,6 % av patienterna i placebogruppen ansågs svara på behandlingen. Resultaten är samstämmiga mellan åldersgrupperna. Under fortsatt långtidsbehandling var 8,6 % av patienterna anfallsfria i minst 6 månader och 7,8 % i minst ett år. 35 spädbarn yngre än 1 år med partiella anfall har exponerats i placebokontrollerade kliniska studier varav endast 13 var <6 månader.

Monoterapi vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos patienter från 16 år med nydiagnosticerad epilepsi.

Effekt av levetiracetam som monoterapi har visats i en dubbelblind, parallellgrupps-, ”noninferiority”-, jämförande studie med en depotberedning av karbamazepin hos 576 patienter som var 16 år eller äldre och som hade nydiagnosticerad epilepsi. Patienterna hade uppvisat provocerade partiella anfall eller enbart generaliserade tonisk-kloniska anfall. Patienterna randomiserades till en depotberedning av karbamazepin 400–1200 mg/dag eller levetiracetam 1 000–3 000 mg/dag och behandlingsperioden var upp till 121 veckor beroende på behandlingssvaret.

Sex månaders anfallsfrihet uppnåddes hos 73,0 % av patienterna som behandlades med levetiracetam och hos 72,8 % av patienterna som behandlades med en depotberedning av karbamazepin; den justerade absoluta skillnaden mellan behandlingarna var 0,2 % (95 % konfidensintervall: -7.8 8.2). Mer än hälften av patienterna förblev anfallsfria i 12 månader (56,6 % och 58,5 % för patienter behandlade med levetiracetam respektive en depotberedning av karbamazepin).

I en studie som avspeglar klinisk praxis visades att annan samtidig antiepileptisk behandling kunde sättas ut för ett begränsat antal patienter som svarat på tilläggsbehandling med levetiracetam (36 av 69 vuxna patienter).

Tilläggsbehandling vid myokloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med juvenil myoklonisk epilepsi.

Effekten av levetiracetam fastställdes i en dubbelblind, placebokontrollerad 16 veckors studie hos patienter 12 år eller äldre med idiopatisk generaliserad epilepsi med myokloniska anfall i olika syndrom. Majoriteten av patienterna hade juvenil myoklonisk epilepsi.

I denna studie var dosen levetiracetam 3 000 mg/dag, administrerad som två separata doser.

58,3 % av patienterna som behandlades med levetiracetam och 23,3 % av patienterna i placebogruppen fick en minskning av antalet dagar med myokloniska anfall per vecka på minst 50 %. Vid fortsatt långtidsbehandling var 28,6 % av patienterna fria från myokloniska anfall under minst 6 månader och 21,0 % var fria från myokloniska anfall under minst 1 år.

Tilläggsbehandling vid primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med idiopatisk generaliserad epilepsi.

Effekten av levetiracetam fastställdes i en 24-veckors dubbelblind, placebokontrollerad studie som inkluderade vuxna, ungdomar och ett begränsat antal barn med idiopatisk generaliserad epilepsi med primärt generaliserade tonisk-kloniska (PGTC) anfall i olika syndrom (juvenil myoklonisk epilepsi, juvenil absensepilepsi, absensepilepsi hos barn eller epilepsi med grand mal-anfall vid uppvaknandet).

I denna studie var doserna av levetiracetam 3 000 mg/dag för vuxna och ungdomar respektive 60 mg/kg/dag för barn, administrerade som två separata doser.

72,2 % av patienterna som behandlades med levetiracetam och 45,2 % av patienterna i placebogruppen fick en minskning av frekvensen av PGTC-anfall per vecka på 50 % eller mer. Vid fortsatt långtidsbehandling var 47,4 % av patienterna fria från tonisk-kloniska anfall under minst 6 månader och 31,5 % var fria från tonisk-kloniska anfall under minst 1 år.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Levetiracetam är en löslig och permeabel förening. Den farmakokinetiska profilen är linjär med låg intra- och inter-individuell variabilitet. Clearance ändras inte efter upprepade administreringar. Det finns inga tecken på någon relevant köns-, ras- eller dygnsvariabilitet. Den farmakokinetiska profilen är jämförbar mellan friska frivilliga försökspersoner och patienter med epilepsi.

På grund av dess totala och linjära absorption kan plasmanivåer förutsägas från den orala dosen av levetiracetam uttryckt som mg/kg kroppsvikt. Därför behövs inte monitorering av plasmanivåer av levetiracetam.

En signifikant korrelation mellan saliv- och plasmakoncentrationer har visats hos vuxna och barn (kvoten av saliv-/plasmakoncentrationer sträckte sig från 1 till 1,7 för formuleringen orala tabletter och 4 timmar efter dosering för formuleringen oral lösning).

Vuxna och ungdomar

Absorption

Levetiracetam absorberas snabbt efter peroral administrering. Peroral absolut biotillgänglighet är nära 100 %.

Maximal plasmakoncentration (C_{max}) nås 1,3 timmar efter intag. Steady-state nås efter två dagar vid administrering 2 gånger per dag.

Maximal koncentration (C_{max}) är vanligtvis 31 och 43 µg/ml efter 1000 mg som engångsdos resp. 1000 mg två gånger per dag.

Absorptionsgraden är oberoende av dos och ändras inte av föda.

Distribution

Det finns inga data beträffande vävnadsdistribution hos människa.

Varken levetiracetam eller dess primära metabolit är signifikant bundet till plasmaproteiner (<10 %). Levetiracetams distributionsvolym är ca. 0,5 till 0,7 l/kg, ett värde som ligger nära den totala kroppsvattenvolymen.

Metabolism

Levetiracetam metaboliseras i låg omfattning hos människor. Den huvudsakliga metabola vägen (24 % av dosen) är en enzymatisk hydrolys av acetamid-gruppen. Produktionen av den primära metaboliten, ucb L057, stöds inte av lever cytokrom P₄₅₀ isoformer. Hydrolys av acetamid-gruppen var mätbar i ett stort antal vävnader inklusive blodceller. Metaboliten ucb L057 är farmakologiskt inaktiv.

Två mindre metaboliter identifierades också. En erhöles genom hydroxylering av pyrrolidonringen (1,6 % av dosen) och den andra genom öppnandet av pyrrolidonringen (0,9 % av dosen). Andra oidentifierade komponenter stod för endast 0,6 % av dosen.

Ingen omvandling mellan enantiomerer påvisades *in vivo* för levetiracetam eller dess primära metabolit.

In vitro har levetiracetam och dess primära metabolit visat att de inte hämmar de viktigaste humana cytokrom P450 isoformerna i lever (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 1A2), glukoronyl transferas (UGT1A1 och UGT1A6) och epoxidhydroxylas aktiviteter. Vidare påverkar levetiracetam inte *in vitro* glukuronidering av valproatsyra.

I odlade humana hepatocyter hade levetiracetam liten eller ingen effekt på CYP1A2, SULT1E1 eller UGT1A1. Levetiracetam orsakade mild induktion av CYP2B6 och CYP3A4. Data *in vitro* och interaktionsdata *in vivo* för orala preventivmedel, digoxin och warfarin indikerar att ingen signifikant enzyminduktion förväntas *in vivo*. Därför är det inte troligt att levetiracetam interagerar med andra läkemedel eller *vice versa*.

Eliminering

Halveringstiden i plasma hos vuxna var 7±1 timmar och varierade varken med dos, administreringsväg eller upprepad dosering. Den genomsnittliga totala kroppseliminationen var 0,96 ml/min/kg.

Den huvudsakliga utsöndringen var via urin, vilken i genomsnitt stod för 95 % av dosen (ca 93 % av dosen var utsöndrad inom 48 timmar). Utsöndring via *faeces* stod för endast 0,3 % av dosen. Den kumulativa urinutsöndringen av levetiracetam och dess primära metabolit stod för 66 % respektive 24 % av dosen under de första 48 timmarna.

Renal utsöndring av levetiracetam och ucb L057 är 0,6 respektive 4,2 ml/min/kg vilket tyder på att levetiracetam utsöndras genom glomerulär filtration med efterföljande tubulär reabsorption och att den primära metaboliten också utsöndras genom aktiv tubulär sekretion tillsammans med glomerulär filtration. Levetiracetams eliminering är korrelerad till kreatininclearance.

Äldre

Hos äldre ökas halveringstiden med ca 40 % (10 till 11 timmar). Detta relateras till försämrad njurfunktion hos denna grupp (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Apparent clearance av både levetiracetam och dess primära metabolit är korrelerad till kreatininclearance. Därför rekommenderas justering av den dagliga dosen av levetiracetam med hänsyn till kreatininclearance hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Hos anuriska vuxna patienter med njursjukdom i slutstadiet var halveringstiden ca 25 timmar under perioder mellan dialys respektive 3,1 timmar under dialys.

Den fraktionella elimineringen av levetiracetam var 51% under en typisk 4-timmars dialys.

Nedsatt leverfunktion

Hos personer med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion förekom ingen relevant ändring av clearance av levetiracetam. Hos de flesta försökspersonerna med kraftigt nedsatt leverfunktion reducerades clearance av levetiracetam med mer än 50% beroende på en samtidigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Pediatrisk population

Barn (4 till 12 år)

Efter administrering av en oral engångsdos (20 mg/kg) till barn med epilepsi (6 till 12 år) var levetiracetams halveringstid 6 timmar. Apparent viktjusterad clearance var ca 30 % högre än hos vuxna med epilepsi.

Levetiracetam absorberades snabbt efter upprepad administrering av oral dos (20 till 60 mg/kg/dag) till barn med epilepsi (4 till 12 år). Maximal plasmakoncentration observerades 0,5 till 1,0 timme efter dosering. Linjära och dosproportionella ökning observerades för maximala plasmakoncentrationer och area under kurvan. Halveringstiden för eliminering var cirka 5 timmar. Skenbart kropps clearance var 1,1 ml/min/kg.

Spädbarn och barn (1 månad till 4 år)

Efter administrering av singeldos (20 mg/kg) av en 100 mg/ml oral lösning till barn med epilepsi (1 månad till 4 år) absorberades levetiracetam snabbt och maximala plasmakoncentrationer observerades cirka 1 timme efter dosering. De farmakokinetiska resultaten indikerade att halveringstiden var kortare (5,3 timmar) än för vuxna (7,2 timmar) och skenbart clearance var snabbare (1,5 ml/min/kg) än för vuxna (0,96 ml/min/kg).

I den populationsfarmakokinetiska analysen som utfördes på patienter från 1 månad till 16 år visades signifikant korrelation mellan kroppsvikt och skenbart clearance (clearance ökade med ökning i kroppsvikt) respektive skenbar distributionsvolym. Båda parametrarna påverkades också av ålder. Denna effekt var uttalad för de yngre spädbarnen, och minskade med ökande ålder, för att bli försumbar runt 4-årsåldern.

I båda populationsfarmakokinetiska analyserna visades en c:a 20 %-ig ökning av skenbart clearance för levetiracetam när det administrerades samtidigt med ett enzyminducerande läkemedel mot epilepsi.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ickekliniska data visade ingen speciell risk för människor baserat på gängse studier av farmakologisk säkerhet, genotoxicitet och carcinogen potential.

Biverkningar som inte observerats i kliniska studier men som observerats hos råttor och i mindre utsträckning hos mus vid exponeringsnivåer liknande humana exponeringsnivåer och med möjlig relevans för klinisk användning var leverförändringar, som indikerar en adapterande respons såsom ökad vikt och centrilobular hypertrofi, fettinfiltration och ökade leverenzym i plasma.

Inga oönskade effekter på fertiliteten observerades hos han- eller honrattor vid doser upp till 1 800 mg/kg/dag (6 gånger den maximala rekommenderade humana dosen [MRHD] på basis av mg/m² eller exponering) hos föräldrar eller F1-generationen.

Två utvecklingsstudier på embryo/foster (embryo-foetal development [EFD] studies) utfördes på råttor vid 400, 1 200 och 3 600 mg/kg/dag. Vid 3600 mg/kg/dag visades i endast den ena av de 2 EFDstudierna en liten minskning i fostervikt som förknippades med en marginell ökning i skelettvariation/mindre anomalier. Ingen effekt sågs på embryodödlighet och ingen ökning i incidensen av missbildningar. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) var 3 600 mg/kg/dag för dräktiga honrattor (12 gånger MRHD på mg/m²-basis) och 1 200 mg/kg/dag för foster.

Fyra utvecklingsstudier på embryo/foster utfördes på kaniner med doser om 200, 600, 800, 1 200 och 1 800 mg/kg/dag. Dosisnivån 1 800 mg/kg/dag medförde en markant maternell toxicitet och en minskning i fostervikt förknippad med en ökning i incidensen av foster med kardiovaskulära anomalier/skelettanomalier. NOAEL var <200 mg/kg/dag för mödrarna och 200 mg/kg/dag för fostren (likvärdigt med MRHD på mg/m²-basis).

En peri-och postnatal utvecklingsstudie utfördes på råttor med levetiracetamdoser om 70, 350 och 1 800 mg/kg/dag. NOAEL var \geq 1 800 mg/kg/dag för F0-honorna och för överlevnad, tillväxt och utveckling av F1-avkomman fram till avvänjning (6 gånger MRHD på mg/m²-basis).

Studier på neonatala och juvenila råttor och hundar visade att det inte fanns några negativa effekter i någon av standardmätningarna för utveckling och mognad vid doser upp till 1800 mg/kg/dag (6–17 gånger MRHD på mg/m²-basis).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumcitrat (för pH-justering)
Citronsyra (för pH-justering)
Metylparahydroxibensoat (E218)
Glycerol (E422)
Acesulfamkalium (E950)
Flytande maltitol (E965)
Hallonsmak, flytande (innehållande bensylalkohol)
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.
Efter första öppnandet: 7 månader. Förvaras vid högst 25 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

300 ml bärnstensfärgad glasflaska (typ III) med ett vitt barnskyddande lock (polypropen) i en pappkartong som också innehåller en 10 ml graderad spruta (0,25 ml doseringsintervall) för oral användning (polypropen, polyeten) och en adapter till sprutan (polyeten).

150 ml bärnstensfärgad glasflaska (typ III) med ett vitt barnskyddande lock (polypropen) i en pappkartong som också innehåller en 3 ml graderad spruta (0,1 ml doseringsintervall) för oral användning (polypropen, polyeten) och en adapter till sprutan (polyeten).

150 ml bärnstensfärgad glasflaska (typ III) med ett vitt barnskyddande lock (polypropen) i en pappkartong som också innehåller en 1 ml graderad spruta (0,05 ml doseringsintervall) för oral användning (polypropen, polyeten) och en adapter till sprutan (polyeten).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

35413

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 5.11.2018
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

02.03.2021