

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kevesy 5 mg/ml infuusioneste, liuos

Kevesy 10 mg/ml infuusioneste, liuos

Kevesy 15 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 5 mg levetirasetaamia.

100 millilitran pussi sisältää 500 mg levetirasetaamia.

Yksi millilitra sisältää 10 mg levetirasetaamia.

100 millilitran pussi sisältää 1 000 mg levetirasetaamia.

Yksi millilitra sisältää 15 mg levetirasetaamia.

100 millilitran pussi sisältää 1 500 mg levetirasetaamia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

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

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

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

Täydellinen apuaineluettelo: ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Kirkas väritön tai vaalean kellertävä neste.

pH: 5,3–6,0

Osmolariteetti (mOsmol/kg): 270–330

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Kevesy on tarkoitettu lisälääkkeeksi

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

ja yli 12-vuotiaille nuorille.

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Ainoana lääkkeenä aikuisille ja yli 16-vuotiaille nuorille

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

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

Aloitusannos on 500 mg kaksi kertaa päivässä. Lääkityksen voi aloittaa tällä annoksella jo ensimmäisestä hoitopäivästä lähtien.

Kliinisestä vasteesta ja siedettävyydestä riippuen vuorokausiannos voidaan suurentaa annokseen 1 500 mg kaksi kertaa päivässä. Annosta voidaan muuttaa lisäämällä tai vähentämällä vuorokausiannosta 500 mg kaksi kertaa päivässä 2–4 viikon välein.

Hoidon kesto

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

Hoidon lopettaminen

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

Erityisryhmät

Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)

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

Munuaisten vajaatoiminta

Vuorokausiannos on yksilöitävä munuaisten toiminnan mukaan.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pituus (cm) x ks

CL_{cr} (ml/min/1,73 m²) = -----

Seerumin kreatiniinipitoisuus (mg/dl)

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

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

| | Ryhmä | Kreatiniini- puhdistuma (ml/min/1,73 m ²) | Annos ja antoväli Vähintään 4-vuotiaat lapset ja alle 50 kg:n painoiset nuoret |
|-----------|-------------|--|--|
| 5 mg/ml | Normaali | ≥ 80 | 10–30 mg/kg (2–6 ml/kg) kahdesti päivässä |
| 10 mg/ml | | | 10–30 mg/kg (1–3 ml/kg) kahdesti päivässä |
| 15 mg/ml | | | 10–30 mg/kg (0,66–2 ml/kg) kahdesti päivässä |
| 5 mg/ml | Lievä | 50–79 | 10–20 mg/kg (2–4 ml/kg) kahdesti päivässä |
| 10 mg/ml | | | 10–20 mg/kg (1–2 ml/kg) kahdesti päivässä |
| 15 mg/ml | | | 10–20 mg/kg (0,66–1,33 ml/kg) kahdesti päivässä |
| 5 mg/ml | Keskivaikea | 30–49 | 5–15 mg/kg (1–3 ml/kg) kahdesti päivässä |
| 10 mg/ml | | | 5–15 mg/kg (0,5–1,5 ml/kg) kahdesti päivässä |
| 15 mg/ml | | | 5–15 mg/kg (0,33–1 ml/kg) kahdesti päivässä |
| 5 mg/ml | Vaikea | < 30 | 5–10 mg/kg (1–2 ml/kg) kahdesti päivässä |
| e10 mg/ml | | | 5–10 mg/kg (0,5–1 ml/kg) kahdesti päivässä |
| 15 mg/ml | | | 5–10 mg/kg (0,33–0,66 ml/kg) kahdesti päivässä |

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

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

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

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

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

Ainoana lääkkeenä

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

Tietoja ei ole saatavilla.

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

Aloitusannos on 10 mg/kg kaksi kertaa päivässä.

Kliinisestä vasteesta ja siedettävyydestä riippuen vuorokausiannos voidaan suurentaa annokseen 30 mg/kg kaksi kertaa päivässä. Annosta ei saa muuttaa enempää kuin lisäämällä tai vähentämällä vuorokausiannosta 10 mg/kg kaksi kertaa päivässä kahden viikon välein. Annoksena tulee käyttää pienintä tehokasta annosta. Annos lapsille, jotka painavat 50 kg tai enemmän, on sama kuin aikuisille.

Annossuosituksukset lapsille ja nuorille:

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

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

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

Liitännäishoito alle 4-vuotiaille imeväisille ja lapsille

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

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

Antotapa

Levetirasetamihoito voidaan aloittaa joko laskimoon tai suun kautta annettuna.

Siirtyminen suun kautta annettavasta hoidosta laskimoon annettavaan hoitoon tai päinvastoin voidaan toteuttaa suoraan ilman titrausta. Kokonaisvuorokausiannos ja antotiheys on pidettävä samana.

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

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

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

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaisten vajaatoiminta

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

Akuutti munuaisvaurio

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

Verisolumäärät

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

Itsemurha

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

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

Poikkeava ja aggressiivinen käyttäytyminen

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

Kohtausten paheneminen

Levetirasetaami voi muiden epilepsialääkkeiden tavoin harvinaisissa tapauksissa lisätä kouristusten määrää tai niiden vaikeusastetta. Tätä paradoksaalista vaikutusta on raportoitu lähinnä ensimmäisen kuukauden kuluessa levetirasetaamin aloittamisesta tai annoksen suurentamisesta, ja se korjautuu lääkkeen lopettamisen tai annoksen pienentämisen jälkeen. Potilaita on neuvottava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriinsä, jos

epilepsia pahenee.

Sydänsähkökäyrässä todettava QT-ajan pidentyminen

Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on havaittu harvinaisina tapauksina sydänsähkökäyrässä (EKG) todettavaa QT-ajan pidentymistä. Jos potilaalla on pidentynyt QTc-aika, jos potilasta hoidetaan samanaikaisesti QTc-aikaan vaikuttavilla lääkkeillä tai jos potilaalla on ennestään oleellinen sydänsairaus tai elektrolyyttihäiriöitä, levetirasetaamin käytössä on oltava varovainen.

Pediatriset potilaat

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

Apuaineet:

Kevesy 5 mg/ml sisältää 3,50 mg natriumia per ml, joka vastaa 17,5 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Kevesy 10 mg/ml sisältää 3,23 mg natriumia per ml, joka vastaa 16,15 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Kevesy 15 mg/ml sisältää 2,40 mg natriumia per ml, joka vastaa 12 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Epilepsialääkkeet

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

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

Probenesidi

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

Metotreksaatti

Levetirasetaamin ja metotreksaatin samanaikaisen annon on raportoitu vähentävän metotreksaatin puhdistumaa, jolloin metotreksaatin pitoisuus veressä suurenee tai metotreksaatti säilyy veressä tavallista pitempään ja voi aiheuttaa toksisuutta. Veren metotreksaatti- ja levetirasetaamipitoisuuksia on seurattava tarkoin, jos potilas saa samanaikaista hoitoa näillä kahdella lääkeaineella.

Oraaliset ehkäisyvalmisteet ja muut farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Levetirasetaami (1 000 mg päivässä) ei vaikuttanut oraalisten ehkäisyvalmisteiden (etinyyliestradioli ja levonorgestreeli) farmakokinetiikkaan, eikä endokriinisiin muuttujiin (luteinisoiva hormoni ja progesteroni).

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

Alkoholi

Tietoja levetirasetamin 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. Levetirasetamihoitoa on arvioitava, kun nainen suunnittelee raskautta. Kaikkien epilepsialääkkeiden tavoin myös levetirasetamin äkillistä keskeyttämistä on vältettävä, sillä se voi aiheuttaa läpilyöntikohtauksia (*breakthrough*), joilla voi puolestaan olla vakavia seurauksia naiselle ja syntymättömälle lapselle.

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

Raskaus

Huomattava määrä markkinoille tulon jälkeistä tietoa raskaana olevista naisista, jotka altistuivat levetirasetamimonoterapialle (yli 1 800, joista yli 1 500 altistui raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana), ei viittaa vakavien synnynnäisten epämuodostumien riskin lisääntymiseen. Keveysmonoterapialle kohdussa altistuneiden lasten neurologisesta kehityksestä on saatavilla vain vähän tietoa. Nykyiset epidemiologiset tutkimukset (noin 100 lapsella) eivät kuitenkaan viittaa neurologisen kehityksen häiriöiden tai viivästymisen riskin lisääntymiseen. Levetirasetamia voi käyttää raskauden aikana, jos sitä huolellisen arvioinnin jälkeen pidetään kliinisesti tarpeellisenä. Tällaisessa tapauksessa suositellaan pienintä tehokasta annosta.

Raskaudenaikaiset fysiologiset muutokset voivat vaikuttaa levetirasetamin pitoisuuteen.

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

Imetys

Levetirasetami erittyy äidinmaitoon, joten imettämistä ei suositella. Mikäli imetyksen aikana tarvitaan levetirasetamihoitoa, tulisi hoidon hyödyt ja riskit punnita rintaruokinnan tärkeys huomioiden.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteiden vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Koska yksilöllinen herkkyys vaihtelee, jotkut potilaat saattavat olla etenkin hoidon alussa tai annosta suurennettaessa uneliaita tai kokea muita keskushermostoon liittyviä oireita. Siksi näille potilaille suositellaan varovaisuutta tarkkuutta vaativissa tehtävissä, esim. autolla ajamisen ja koneiden käytön yhteydessä. Potilaita kehoitetaan välttämään autolla ajoa ja koneiden käyttämistä, kunnes on todettu, että heidän kykynsä tehdä näitä tehtäviä ei ole heikentynyt.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuustietojen yhteenveto

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 myyntiintulon jälkeisillä kokemuksilla. Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat nenänielun tulehdus, uneliaisuus, päänsärky, uupumus ja heitehuimaus. Levetirasetaamin turvallisuusprofiili on yleisesti ottaen samankaltainen kaikissa ikäryhmissä (aikuis- ja lapsipotilaat) sekä kaikissa valmisteelle hyväksytyissä epilepsian käyttöaiheissa. Koska altistus laskimoon annetulle levetirasetaamille oli vähäistä ja koska suun kautta ja laskimoon annettavat lääke muodot ovat biologisesti samanarvoisia, turvallisuustiedot laskimoon annettavasta levetirasetaamista perustuvat suun kautta käytettävään levetirasetaamiin.

Haittavaikutustaulukko

Kliinisistä tutkimuksista (aikuisille, nuorille, lapsille ja yli 1 kuukauden ikäisille imeväisille tehdyistä) ja myyntiintulon jälkeisestä seurannasta kertyneet tiedot haittavaikutuksista on lueteltu ohessa kohde-elimien ja haittavaikutuksen yleisyyden mukaisesti. Haittavaikutukset on esitetty vakavuudeltaan alenevassa järjestyksessä, ja niiden yleisyys on ilmaistu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

| <u>Elinjärjestelmä</u> <u>(MedDRA)</u> | <u>Yleisyysluokka</u> | | | |
|---|------------------------|--|--|--|
| | <u>Hyvin yleiset:</u> | <u>Yleiset:</u> | <u>Melko harvinaiset:</u> | <u>Harvinaiset:</u> |
| Infektiot | Nenänielun tulehdus | | | Infektio |
| Veri ja imukudos | | | Trombosytopenia, leukopenia | Pansytopenia, neutropenia, agranulosytoosi |
| Immuunijärjestelmä | | | | Lääkeainehottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (DRESS), yliherkkyys (myös angioedeema ja anafylaksia) |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | | Syömishäiriö | Painonlasku, painonnousu | Hyponatremia |
| Psyykkiset häiriöt | | Masennus, vihamielisyys/ aggressiivisuus, ahdistuneisuus, unettomuus, hermostuneisuus/ ärtyneisyys | Itsemurhayritys, itsemurha-ajatukset, psykoottinen häiriö, poikkeava käyttäytyminen, aistiharha, vihantunne, sekavuustila, paniikkikohtaus, affektilabiilius / mielialanvaihtelut, agitaatio | Itsemurha, persoonallisuus-häiriö, poikkeavat ajatukset, delirium |
| Hermosto | Uneliaisuus, päänsärky | Kouristus, tasapainohäiriö, heitehuimaus, letargia, vapina | Muistinmenetys, muistin heikkeneminen, koordinaatiohäiriö/ataksia, tuntoharhat, tarkkaavaisuudenhäiriintyminen | Koreoatetoosi, dyskinesia, hyperkinesia, kävelyn häiriö, enkefalopatia, kohtausten paheneminen |
| <u>Silmät</u> | | | Kaksoiskuvat, näön hämärtyminen | |
| Kuulo ja tasapainoelin | | Kiertohuimaus | | |
| Sydän | | | | Sydänsähkökäyrässä todettava pidentynyt |

| | | | | |
|---|--|---|---|---|
| | | | | QT-aika |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | | Yskä | | |
| Ruoansulatuselimistö | | Vatsakipu, ripuli, dyspepsia, oksentelu, pahoinvointi | | Haimatulehdus |
| Maksa ja sappi | | | Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeista | Maksan vajaatoiminta, maksatulehdus |
| Iho ja ihonalainen kudosis | | Ihottuma | Hiustenlähtö, ekseema, kutina | Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme |
| Luusto, lihakset ja sidekudosis | | | Lihashyökköus, lihaskipu | Rabdomyolyysi ja veren kreatiini-kinaasipitoisuuden suureneminen* |
| Munuaiset ja virtsatiet | | | | Akuutti munuaisvaurio |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | | Voimattomuus/uupumus | | |
| Vammat ja myrkytykset | | | Vamma | |

* Merkitsevästi yleisempi japanilaispotilailla kuin muilla potilailla.

Kuvaus joistakin haittavaikutuksista

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

Joissakin pansytopeniapauksissa todettiin luuydinloma.

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

Pediatriset potilaat

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

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

Levetirasetaamin haittavaikutusprofiili on yleensä samankaltainen kaikissa ikäryhmissä ja kaikissa valmisteele hyväksytyissä epilepsian käyttöaiheissa. Lapsipotilaita koskeneet turvallisuustulokset lumekontrolloiduista kliinistä tutkimuksista olivat yhdenmukaiset aikuisten turvallisuusprofiilin kanssa

lukuun ottamatta käyttäytymiseen ja psyykeen kohdistuneita haittavaikutuksia, jotka olivat yleisempiä lapsilla kuin aikuisilla. 4–16-vuotiailla lapsilla ja nuorilla raportoitiin esiintyneen muita ikäryhmiä tai kokonaisturvallisuusprofiilia useammin oksentelua (hyvin yleinen, 11,2 %), agitaatiota (yleinen, 3,4 %), mielialanvaihte lujaa (yleinen, 2,1 %), affektilabiiliutta (yleinen, 1,7 %), aggressiivisuutta (yleinen, 8,2 %), poikkeavaa käyttäytymistä (yleinen, 5,6 %) ja letargiaa (yleinen, 3,9 %) Imeväisillä ja lapsilla, joiden ikä oli 1 kk:sta alle 4 vuoteen, raportoitiin esiintyneen muita ikäryhmiä tai kokonaisturvallisuusprofiilia enemmän ärtyneisyyttä (hyvin yleinen, 11,7 %) ja koordinaatiohäiriöitä (yleinen, 3,3 %).

Lapsipotilaille tehdyssä kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa turvallisuustutkimuksessa, jonka oli tarkoitus osoittaa, ettei valmiste ole lumelääkettä huonompi (non-inferiority), arvioitiin levetirasetamiin kognitiivisia ja neuropsykologisia vaikutuksia paikallisalkuisia kohtauksia saaviin 4–16-vuotiaisiin lapsiin. Siinä todettiin, että levetirasetami ei eronnut (ei ollut huonompi) lumelääkkeestä lähtöryhmissä pysyneiden Leiter- R Attention and Memory, Memory Screen Composite -pisteiden muutoksessa lähtötilanteeseen nähden Käytökselliseen ja emotionaaliseen toimintakykyyn liittyvät tulokset osoittivat aggressiivisen käyttäytymisen pahentuneen levetirasetamihoitoa saaneilla potilailla, mikä mitattiin standardoidusti ja systemaattisesti validoitua menetelmää (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist) käyttäen. Levetirasetamihoitoa avoimessa pitkäkestoisessa jatkotutkimuksessa saaneilla potilailla ei kuitenkaan keskimääräisesti esiintynyt käytöksellisen ja emotionaalisen toimintakyvyn huononemista, etenkin heidän aggressiivista käyttäytymistä osoittavat mittarinsa eivät olleet huonontuneet lähtötilanteeseen nähden.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

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

Yliannostuksen hoito

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

Vaikutusmekanismi

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

In vitro tehdyt kokeet osoittavat, että levetirasetami vaikuttaa neuronien Ca²⁺-ionikonsentraatioon estämällä osittain N-tyypin Ca²⁺-virtausta ja vähentämällä Ca²⁺-ionien vapautumista neuronivarastoista. Lisäksi se kumoaa osittain sinkin ja β-karboliinien aikaansaamaa GABA- ja glysiinivälitteisen virtauksen vähenemistä. Levetirasetamin on todettu *in vitro* tehdyissä kokeissa sitoutuvan spesifiseen kohtaan jyräjän aivokudoksessa. Tämä sitoutumiskohta on synapsirakkulan proteiini 2A, jonka uskotaan osallistuvan vesikkelifruusioon ja neurotransmitterin eksosytoosiin. Levetirasetamilla ja samantyyppisillä analogeilla on todettu saman luokan affiniteetti sitoutumisessa synaptiseen rakkulaproteiiniin 2A, mikä korreloi niiden kouristuksenestotehoon hiiren audiogeenisessä epilepsiamallissa. Tämä havainto viittaa siihen, että levetirasetamin ja rakkulaproteiiniin 2A vuorovaikutus näyttää olevan osallisena tämän lääkkeen antiepileptisessä vaikutuksessa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

Pediatriiset potilaat

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

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

Lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa 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 levetirasetaamiryhmässä ja 58,5 %:lla potilaista karbamatsepiiniryhmässä).

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

Lisälääkkeenä nuoruusiän myoklonista epilepsiaa sairastavien potilaiden myoklonisten kohtausten hoitoon aikuisille ja yli 12-vuotiaille nuorille.

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

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

Levetirasetaamin teho osoitettiin 24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa aikuisilla, nuorilla ja pienellä määrällä lapsia, joilla on idiopaattinen yleistynyt epilepsia ja primaarisesti yleistyviä toonis-kloonisia kohtauksia erilaisissa oireyhtymissä (nuoruusiän myokloninen epilepsia, nuoruusiän poissaoloepilepsia, lapsuusiän poissaoloepilepsia tai epilepsia jossa grand mal -kohtauksia esiintyy herätessä). Tässä tutkimuksessa levetirasetaamia annettiin aikuisille ja nuorille 3 000 mg päivässä ja lapsille 60 mg/kg päivässä jaettuna kahteen osa-annokseen. 72,2 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä ja 45,2 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä primaarisesti yleistyvien toonis-kloonisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 %. Hoidon jatkuessa pitkäkestoisesti 47,4 %:lle potilaista ei ilmennyt toonis-kloonisia kohtauksia laisinkaan ainakaan 6 kuukauteen ja 31,5 %:lle potilaista ei ilmennyt toonis-kloonisia kohtauksia laisinkaan ainakaan 1 vuoteen.

5.2 Farmakokineetiikka

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

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

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

Aikuiset ja nuoret

Jakautuminen

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

Tietoa lääkkeen jakautumisesta ihmisen kudoksiin ei ole.

Levetirasetaami ja sen päämetaboliitti eivät sitoudu merkittävästi plasman proteiineihin ($< 10 \%$). Levettirasetaamin jakaantumistilavuus on noin 0,5–0,7 l/kg, mikä vastaa elimistön koko nestetilavuutta.

Biotransformaatio

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

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

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

In vitro -interaktiotutkimukset ovat osoittaneet, että levetirasetaami ja sen päämetaboliitti eivät estä tärkeimpiä maksan sytokromi P450 -isoentsyymejä (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 1A2), glukuronyylitransferaaseja (UGT1A1 ja UGT1A6) eivätkä vaikuta ihmisen epoksidihydroksylaasin aktiivisuuteen. Levettirasetaami ei vaikuta myöskään valproiinihapon glukuronidaatioon *in vitro*. Levettirasetaamilla oli vähän tai ei lainkaan vaikutusta CYP1A2-, SULT1E1- tai UGT1A1-maksaentsyymeihin ihmisen maksasoluviljelmässä. Levettirasetaami indusoi lievästi CYP2B6- ja CYP3A4-entsyymejä. *In vitro* ja *in vivo* -yhteisvaikutustutkimukset oraalisten ehkäisyvalmisteiden, digoksiinin ja varfariinin kanssa osoittavat, ettei merkittävää entsyymi-induktiota *in vivo* ole odotettavissa. Tästä johtuen Kevesyn interaktiot muiden lääkeaineiden kanssa (tai päinvastoin) ovat epätodennäköisiä.

Eliminaatio

Puoliintumisaika plasmassa on aikuisten elimistössä 7 ± 1 tuntia eikä se muutu annoksen tai antotavan muuttuessa eikä toistuvan annon yhteydessä. Kokonaispuhdistuman keskiarvo on 0,96 ml/min/kg.

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

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

Levetirasetaamin munuaispuhdistuma on 0,6 ml/min/kg ja ucb L057:n 4,2 ml/min/kg. Tämä osoittaa, että levetirasetaami erittyä suodattumalla munuaisherästä, mutta imeytyä takaisin munuaistiehyistä ja että päämetaboliitti erittyä samoin munuaisherästä suodattumalla mutta sen lisäksi myös aktiivisesti munuaistiehyistä. Levettirasetaamin erityis on suhteessa kreatiinipuhdistumaan.

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Vastaavasti aikuisista myöhäisvaiheen munuaispotilaista, joilla oli anuria, mitattu puoliintumisaika oli

noin 25 tuntia dialyysien välisenä aikana ja 3,1 tuntia dialyysin aikana.
Tavanomaisen 4 tuntia kestävä dialyysin aikana poistui 51 % levetirasetaamista.

Maksan vajaatoiminta

Lievä ja keskivaikea maksan vajaatoiminta eivät vaikuta merkitsevästi levetirasetaamin puhdistumaan. Useimpien vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden elimistössä levetirasetaamin puhdistuma on yli 50 % hitaampi kuin terveissä, mikä johtuu samanaikaisesta munuaisten vajaatoiminnasta (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Lapset (4–12-vuotiaat)

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

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Annokset 1 800 mg/kg/vrk saakka (kuusinkertainen annos ihmiselle suurimpaan suositeltuun annokseen nähden kehon pinta-alan (mg/m²) tai altistuksen perusteella) annettuna rotille eivät tuottaneet vanhemmille eikä F1-sukupolvelle haitallisia vaikutuksia urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen eikä lisääntymiseen liittyviin toimintoihin.

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

Kaniineilla tehtiin neljä alkion ja sikiön kehitystä selvittävää tutkimusta annoksilla 200 mg/kg/vrk, 600 mg/kg/vrk, 800 mg/kg/vrk, 1 200 mg/kg/vrk ja 1 800 mg/kg/vrk. Annos 1 800 mg/kg/vrk aiheutti emolle huomattavaa toksisuutta ja vähensi sikiöiden painoa, mihin liittyi suurentunutta sikiön sydämen ja verisuoniston/luuston poikkeavuuksien esiintyvyyttä. Haitaton annos (NOAEL) oli emoille < 200 mg/kg/vrk ja sikiöille 200 mg/kg/vrk (vastaa suurinta ihmiselle suositeltua vuorokausiannosta kehon pinta-alan perusteella laskettuna).

Peri- ja postnataalista kehitystä tutkittiin rotilla levetirasetaamiannoksilla 70 mg/kg/vrk, 350 mg/kg/vrk ja

1 800 mg/kg/vrk. Haitaton annos (NOAEL) F0-naaraille, samoin kuin F1-jälkeläisten eloonjäännin, kasvun ja kehityksen kannalta vieroitukseen saakka, oli $\geq 1\ 800$ mg/kg/vrk (6 kertaa ihmiselle suositeltu suurin vuorokausiannos kehon pinta-alan perusteella laskettuna).

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumasetaatitrihydraatti
Natriumkloridi
Etikkahappo, väkevä
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

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

6.4 Säilytys

Tämän lääkevalmisteen ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kaksiporttinen 100 ml:n pussi, jossa on alumiinikääre.

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

Portit on valmistettu PP/EVA-materiaalista.
Pakkauskoko: 10 pussia/pakkaus.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Stragen Nordic A/S
Helsingørsgade 8C
3400 Hillerød
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

5 mg/ml: 31113
10 mg/ml: 31112
15 mg/ml: 31114

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.03.2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19.11.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06.07.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kevesy 5 mg/ml infusionsvätska, lösning

Kevesy 10 mg/ml infusionsvätska, lösning

Kevesy 15 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller 5 mg levetiracetam.

Varje påse med 100 ml infusionsvätska, lösning innehåller 500 mg levetiracetam.

Varje ml innehåller 10 mg levetiracetam.

Varje påse med 100 ml infusionsvätska, lösning innehåller 1 000 mg levetiracetam.

Varje ml innehåller 15 mg levetiracetam.

Varje påse med 100 ml infusionsvätska, lösning innehåller 1 500 mg levetiracetam.

Hjälpämne med känd effekt:

Kevesy, 5 mg/ml: Varje ml innehåller 3,50 mg natrium.

Kevesy, 10 mg/ml: Varje ml innehåller 3,23 mg natrium.

Kevesy, 15 mg/ml: Varje ml innehåller 2,40 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös till ljus gul lösning,

pH-värde: 5,3 – 6,0

Osmolalitet (mOsmol/Kg): 270–330

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Kevesy är indicerat som tilläggsbehandling

- vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, ungdomar och barn från fyra år 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.

Kevesy är ett alternativ för patienter när oral administrering tillfälligt inte är möjlig.

4.3 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 1 500 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 insättas 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 minskningar om 500 mg två gånger dagligen varannan till var fjärde vecka.

Behandlingstid

Det finns ingen erfarenhet av administrering av intravenös levetiracetam under perioder längre än 4 dagar.

Avslutande av behandling

Om levetiracetam-handlingen 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 barn och ungdomar som väger mindre än 50 kg: dosminskningar bör inte överstiga 10 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:

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

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

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

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 1 500 mg två gånger per dag |
| Lätt | 50-79 | 500 till 1 000 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 1 000 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 och barn genom att använda följande formel (Schwartz formel):

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

ks=0,55 hos barn yngre än 13 år och ungdomar (flickor); ks=0,7 hos ungdomar (pojkar)

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

| | Grupp | Kreatinin-clearance (ml/min/1,73m ²) | Dos och frekvens |
|----------|--------|---|---|
| | | | Barn från 4 år och ungdomar som väger mindre än 50 kg |
| 5 mg/ml | Normal | ≥ 80 | 10 till 30 mg/kg (2 till 6 ml/kg) två gånger per dag |
| 10 mg/ml | | | 10 till 30 mg/kg (1 till 3 ml/kg) två gånger per dag |
| 15 mg/ml | | | 10 till 30 mg/kg (0,66 till 2 ml/kg) två gånger per dag |
| 5 mg/ml | Lätt | 50-79 | 10 till 20 mg/kg (2 till 4 ml/kg) två gånger per dag |
| 10 mg/ml | | | 10 till 20 mg/kg (1 till 2 ml/kg) två gånger per dag |

| | | | |
|----------|---|-------|---|
| 15 mg/ml | | | 10 till 20 mg/kg (0,66 till 1,33 ml/kg) två gånger per dag |
| 5 mg/ml | Måttlig | 30-49 | 5 till 15 mg/kg (1 till 3 ml/kg) två gånger per dag |
| 10 mg/ml | | | 5 till 15 mg/kg (0,5 till 1,5 ml/kg) två gånger per dag |
| 15 mg/ml | | | 5 till 15 mg/kg (0,33 till 1 ml/kg) två gånger per dag |
| 5 mg/ml | Svår | < 30 | 5 till 10 mg/kg (1 till 2 ml/kg) två gånger per dag |
| 10 mg/ml | | | 5 till 10 mg/kg (0,5 till 1 ml/kg) två gånger per dag |
| 15 mg/ml | | | 5 till 10 mg/kg (0,33 till 0,66 ml/kg) två gånger per dag |
| 5 mg/ml | Patienter med njursjukdom i slutstadiet som genomgår dialys | | 10 till 20 mg/kg (2 till 4 ml/kg) en gång per dag (1) (2) |
| 10 mg/ml | | | 10 till 20 mg/kg (1 till 2 ml/kg) en gång per dag (1) (2) |
| 15mg/ml | | | 10 till 20 mg/kg (0,66 till 1,33 ml/kg) en gång per dag (1) (2) |

(1) En startdos om 15 mg/kg rekommenderas första behandlingsdagen med levetiracetam.

(2) Efter dialys rekommenderas en tilläggsdos om 5 till 10 mg/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 att den dagliga dosen reduceras med 50 % när kreatininclearance är <60 ml/min/1,73 m².

Pediatrisk population

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

Monoterapi

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

Data saknas.

Tilläggsterapi för barn (4 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 kan ökas upp till 30 mg/kg två gånger dagligen beroende på klinisk respons och tolerabilitet. Dosjusteringar bör inte överstiga ökning eller minskning 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 densamma som till vuxna.

Dosrekommendationer för barn och ungdomar:

| Vikt | Startdos: | Maxdos: |
|---------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | 10 mg/kg två gånger dagligen | 30 mg/kg två gånger dagligen |
| 15 kg ⁽¹⁾ | 150 mg två gånger dagligen | 450 mg två gånger dagligen |
| 20 kg ⁽¹⁾ | 200 mg två gånger dagligen | 600 mg 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 oral lösning.

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

Tilläggssterapi för spädbarn och barn yngre än 4 år

Säkerhet och effekt av levetiracetam har inte säkerställts för spädbarn och barn under 4 år.

Tillgängliga data beskrivs i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 men rekommendation angående dosering kan inte göras.

Administreringsätt

Behandling med Levetiracetam kan påbörjas med antingen intravenös eller oral administrering.

Övergång till eller från oral respektive intravenös administrering kan göras direkt utan titrering. Den totala dagliga dosen och administreringsfrekvensen bör bibehållas.

Kevesy ska bara användas för intravenöst bruk. Lösningen är klar att användas och ska endast användas vid ett tillfälle. Den behöver inte spädas ytterligare och ska administreras intravenöst som en 15-minuters intravenös infusion.

Observera: Koncentrationen i denna produkt skiljer sig från koncentrationen i andra produkter med levetiracetam för intravenös användning.

Om produkten innehåller partiklar eller har missfärgats ska den inte användas.

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 koagulationsrubbingar (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.

Försämring av anfall

Liksom med andra typer av antiepileptika kan levetiracetam i sällsynta fall förvärra anfallsfrekvensen eller anfallets allvarlighetsgrad. Denna paradoxala effekt har oftast rapporterats inom den första månaden efter initiering av levetiracetam eller ökning av dosen. Effekten har varit reversibel vid utsättande av läkemedlet eller minskning av dosen. Patienten ska uppmanas att omedelbart kontakta sin läkare i händelse av förvärrad epilepsi.

Förlängt QT-intervall på EKG

Förlängt QT-intervall har i sällsynta fall observerats på EKG under övervakningen efter godkännandet för försäljning. Levetiracetam ska användas med försiktighet hos patienter med QTc-intervallförlängning hos patienter som får samtidig behandling med läkemedel som påverkar QTc-intervallet eller hos patienter med relevant befintlig hjärtsjukdom eller elektrolytstörningar.

Pediatrik population

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

Hjälpämnen:

Kevesy 5 mg/ml innehåller 3,50 mg natrium per milliliter, motsvarande 17,5 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Kevesy 10 mg/ml innehåller 3,23 mg natrium per milliliter, motsvarande 16,15 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Kevesy 15 mg/ml innehåller 2,40 mg natrium per milliliter, motsvarande 12 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antiepileptika

Data från kliniska studier före marknadsföring genomförda på vuxna indikerar att levetiracetam inte påverkar serumkoncentrationer av andra befintliga antiepileptika (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.

Alkohol

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 Kevesy 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 bröstmjolk. Därför rekommenderas inte amning. Om levetiracetambehandling är nödvändig under amning, ska nyttan/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

Säkerhetsprofilen nedan baseras på den sammanlagda säkerhetsanalysen av placebokontrollerade kliniska studier avseende alla indikationer, med totalt 3 416 patienter behandlade med levetiracetam. Dessa data är kompletterade med användning av levetiracetam i öppna fortsättningsstudier samt med erfarenhet efter marknadsföring. De oftast rapporterade biverkningarna var nasofaryngit, somnolens, huvudvärk, utmattning och yrsel. Levetiracetams säkerhetsprofil är i allmänhet densamma i alla åldersgrupper (vuxna och pediatrika patienter) och för alla godkända epilepsiindikationer. Exponeringen för levetiracetam för intravenös användning är begränsad, men eftersom de orala respektive intravenösa formuleringarna är bioekvivalenta baseras säkerhetsinformationen för levetiracetam för intravenös användning på levetiracetam för oral användning.

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> | Nasofaryngit | | | Infektion |
| <u>Blodet och lymfsystemet</u> | | | Trombocytopeni, leukopeni | Pancytopeni Neutropeni Agranulocytos |
| <u>Immunsystemet</u> | | | | Läkemedelsutlösta utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), hypersensitivitet (inklusive angioödem och anafylaxi) |
| <u>Metabolism och nutrition</u> | | Anorexi | Viktminskning, viktökning | Hyponatremi |

| <u>MedDRA organklass</u> | <u>Frekvens</u> | | | |
|--|-----------------------|---|---|--|
| | <u>Mycket vanliga</u> | <u>Vanliga</u> | <u>Mindre vanliga</u> | <u>Sällsynta</u> |
| <u>Psykiska störningar</u> | | Depression, fiendlighet/aggression, ångest, insomni, nervositet/irritabilitet | Självordsförsök, självmordstankar, psykotisk störning, onormalt uppförande, hallucination, ilska, förvirring, panikattack, emotionell labilitet/humörsvängningar, agitation | Självord, personlighetsstörningar, onormalt tänkande, delirium |
| <u>Centrala och perifera nervsystemet</u> | Somnolens, huvudvärk | Konvulsion, balansrubbnig, yrsel, letargi, tremor | Amnesi, försämring av minnet, onormal koordination/ataxi, parestesi, störning i uppmärksamheten | Koreoatetos, dyskinesi, hyperkinesi, gångrubbnig, encefalopati, försämring av anfall |
| <u>Ögon</u> | | | Diplopi, dimsyn | |
| <u>Öron och balansorgan</u> | | Vertigo | | |
| <u>Hjärtat</u> | | | | Förlängt QT-intervall på EKG |
| <u>Andningsvägar, bröstorg 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 nekrolys, Stevens- Johnsons syndrom, erythema multiforme |
| <u>Muskuloskeletala systemet och bindväv</u> | | | Muskelsvaghet, myalgi | Rabdomyolys och förhöjt kreatinfosfokinas i blodet* |

| <u>MedDRA organklass</u> | <u>Frekvens</u> | | | |
|--|-----------------------|-------------------|-----------------------|------------------|
| | <u>Mycket vanliga</u> | <u>Vanliga</u> | <u>Mindre vanliga</u> | <u>Sällsynta</u> |
| <u>Njurar och urinvägar</u> | | | | Akut njurskada |
| <u>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</u> | | Asteni/utmattning | | |
| <u>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</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 topiramamat administreras samtidigt med levetiracetam.

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 (60) 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 epilepsiindikationer. Resultaten som gäller säkerheten hos pediatrika patienter i placebokontrollerade studier överensstämde med levetiracetams säkerhetsprofil hos vuxna utom för beteendemässiga 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 beteende (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, Memory Screen Composite i per protokoll-populationen. Resultat relaterade till beteende och känslorfunktioner tydde på en försämring hos levetiracetambehandlade 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

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

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-pyrrolidinacetamid), kemiskt obeläktad 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 -kربولiner. 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 och barn från fyra år med epilepsi.

Effekten av levetiracetam hos vuxna har visats i tre dubbelblinda, placebokontrollerade studier med dagliga doser på 1000 mg, 2000 mg eller 3000 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.

Pediatrisk 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.

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-, ”non-inferiority”-, jämförande studie med en depotberedning av karbamazepin hos 576 patienter som var 16 år eller äldre och som hade nydiagnosticerad epilepsi. Patienterna hade uppvisat oprovocerade partiella anfall eller enbart generaliserade tonisk-kloniska anfall. Patienterna randomiserades till en depotberedning av karbamazepin 400–1 200 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 % respektive 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

Den farmakokinetiska profilen har karakteriserats efter oral administrering. En engångsdos på 1 500 mg levetiracetam löst i 100 ml av en kompatibel spädningsvätska och infunderat intravenöst under 15 minuter är bioekvivalent med 1 500 mg levetiracetam intaget oralt, givet som tre 500 mg tabletter.

Intravenös administrering av doser upp till 4 000 mg lösta i 100 ml 0,9 % natriumklorid infunderade under 15 minuter och doser upp till 2 500 mg lösta i 100 ml 0,9 % natriumklorid infunderade under 5 minuter utvärderades. Inga problem gällande säkerhet identifierades av farmakokinetik- eller säkerhetsprofilen.

Levetiracetam är en lättlöslig och permeabel förening. Den farmakokinetiska profilen är linjär med låg intra- och inter-individuell variabilitet. Clearance ändras inte efter upprepad administrering. Levetiracetams tidsberoende farmakokinetikprofil bekräftades också efter intravenös infusion av 1 500 mg under 4 dagar med dosering två gånger dagligen.

Det finns inga tecken på någon relevant köns-, ras- eller dygnsvariabilitet. Den farmakokinetiska profilen är jämförbar mellan friska frivilliga försökspersoner och patienter med epilepsi.

Vuxna och ungdomar

Distribution

Maximal plasmakoncentration (C_{max}) observerad hos 17 försökspersoner efter en intravenös engångsdos på 1 500 mg infunderad under 15 minuter var 51 ± 19 µg/ml (aritmetiskt medelvärde ± standardavvikelse).

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 det visats att levetiracetam och dess primära metabolit 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 Kevesy 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 Kevesy 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)

Farmakokinetiken hos barn har inte undersökts efter intravenös administrering. Baserat på levetiracetams farmakokinetiska egenskaper, farmakokinetiken hos vuxna efter intravenös administrering och farmakokinetiken hos barn efter oral administrering förväntas dock exponeringen (AUC) för levetiracetam vara liknande hos barn i åldern 4 till 12 år efter intravenös och oral administrering.

Efter administrering av en 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. Apparent kroppsclearance var 1,1 ml/min/kg.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska 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 honråttor 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-fetal development (EFD) studies) utfördes på råttor vid 400, 1 200 och 3 600 mg/kg/dag. Vid 3 600 mg/kg/dag visades i endast den ena av de 2 EFD-studierna 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 honråttor (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 ≥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 1 800 mg/kg/dag (6-17 gånger MRHD på mg/m²-basis).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

natriumacetat-trihydrat,
natriumklorid
koncentrerad ättiksyra
vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring, före och under användning, på användaren. Denna förvaring ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid +2 till +8 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

100 ml-påse med två portar och hölje i aluminium.

Påsen är tillverkad av olefinplast i flera lager och utrustad med två portar för administreringslangor: en injektionsport och en port för avvridning med förslutningshätta.

Portarna är tillverkade i PP/EVA.
Förpackningsstorlek: 10 påsar/kartong

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk. All lösning som inte används ska kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Stragen Nordic A/S
Helsingørsgade 8C,
DK-3400 Hillerød
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg/ml: 31113
10 mg/ml: 31112
15 mg/ml: 31114

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20.03.2014
Datum för förnyat godkännande: 19.11.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

06.07.2021