

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

250 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 250 mg levetirasetaamia.

500 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg levetirasetaamia.

1000 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1000 mg levetirasetaamia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

250 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

500 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Levetiracetam Sandoz on tarkoitettu liitännäishoidoksi

- paikallisalkuisten (toissijaisesti yleistyvien tai yleistymättömien) epilepsia kohtausten hoitoon aikuisille, nuorille, lapsille ja imeväisikäisille 1 kuukauden iästä alkaen.
- myoklonisten kohtausten hoitoon nuoruusiän myoklonista epilepsiaa sairastaville aikuisille ja yli 12-vuotiaille nuorille.
- primaarisesti yleistyvien toonis-kloonisten kohtausten hoitoon idiopaattista, yleistynyttä epilepsiaa sairastaville aikuisille ja yli 12-vuotiaille nuorille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Paikallisalkuiset kohtaukset

Suosittelun annostus ainoana lääkkeenä (vähintään 16-vuotiaille) ja liitännäishoitona on sama, kuten jäljempänä esitetään.

Kaikki käyttöaiheet

Aikuiset (≥ 18-vuotiaat) ja 12–17-vuotiaat nuoret (≥ 50 kg)

Aloitusannos on 500 mg kaksi kertaa päivässä. Lääkityksen voi aloittaa tällä annoksella jo ensimmäisestä hoitopäivästä lähtien. Aloitusannos voi kuitenkin olla pienempi, 250 mg kaksi kertaa päivässä, jos lääkäri katsoo sen aiheelliseksi arvioituaan kohtausten vähenemistä mahdollisiin haittavaikutuksiin nähden. Annos voidaan kahden viikon jälkeen nostaa 500 mg:aan kaksi kertaa päivässä.

Kliinisestä vasteesta ja siedettävyydestä riippuen vuorokausiannos voidaan suurentaa annokseen 1500 mg kahdesti vuorokaudessa. Annosta voidaan muuttaa suurentamalla tai pienentämällä vuorokausiannosta 250 mg tai 500 mg kahdesti vuorokaudessa 2–4 viikon välein.

12–17-vuotiaat nuoret (< 50 kg) ja vähintään 1 kuukauden ikäiset lapset

Lääkärin on määrättävä potilaalle hänen painonsa, ikänsä ja annoksensa perusteella sopivin lääkemuoto, pakkauskoko ja vahvuus. Katso painoon perustuvat annostusohjeet kohdasta *Pediatriset potilaat*.

Hoidon lopettaminen

Jos Levetiracetam Sandoz -hoito on lopetettava, lääkitystä on suositeltavaa vähentää asteittain (esim. yli 50 kg:n painoisilla aikuisilla ja nuorilla vähentämällä 500 mg kaksi kertaa päivässä 2–4 viikon välein; yli 6 kuukauden ikäisillä imeväisillä, alle 50 kg:n painoisilla lapsilla ja nuorilla annosta ei saa laskea enempää kuin 10 mg/kg kaksi kertaa päivässä kahden viikon välein; alle 6 kuukauden ikäisillä imeväisillä annosta ei saa laskea enempää kuin 7 mg/kg kaksi kertaa päivässä kahden viikon välein).

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

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

Munuaisten vajaatoiminta

Vuorokausiannos on yksilöitävä munuaistoiminnan mukaan.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

| Ryhmä | Kreatiniini-puhdistuma (ml/min/1,73 m ²) | Annos ja antotiheys (1) | |
|----------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| | | 1–6 kuukauden ikäiset imeväiset | 6–23 kuukauden ikäiset imeväiset, alle 50 kg painavat lapset ja nuoret |
| Normaali | ≥ 80 | 7–21 mg/kg (0,07–0,21 ml/kg) kahdesti vuorokaudessa | 10–30 mg/kg (0,10–0,30 ml/kg) kahdesti vuorokaudessa |
| Lievä | 50–79 | 7–14 mg/kg (0,07–0,14 ml/kg) kahdesti vuorokaudessa | 10–20 mg/kg (0,10–0,20 ml/kg) kahdesti vuorokaudessa |

| | | | |
|--------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Keskivaikea | 30–49 | 3,5–10,5 mg/kg (0,035–0,105 ml/kg) kahdesti vuorokaudessa | 5–15 mg/kg (0,05–0,15 ml/kg) kahdesti vuorokaudessa |
| Vaikea | < 30 | 3,5–7 mg/kg (0,035–0,07 ml/kg) kahdesti vuorokaudessa | 5–10 mg/kg (0,05–0,10 ml/kg) kahdesti vuorokaudessa |
| Myöhäisvaiheen munuaissairaus – dialyysipotilaat | -- | 7–14 mg/kg (0,07–0,14 ml/kg) kerran vuorokaudessa (2) (4) | 10–20 mg/kg (0,10–0,20 ml/kg) kerran vuorokaudessa (3) (5) |

(1) Levetriasetamioraaliliuosta tulee käyttää alle 250 mg:n annoksiin; annoksiin, jotka eivät ole 250 mg:n kerrannaisia (annossuositus ei ole saavutettavissa ottamalla useampia tabletteja); ja potilaille, jotka eivät pysty nielemään tabletteja.

(2) Ensimmäisenä hoitopäivänä suositellaan 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) levetirasetamialoitusannosta.

(3) Ensimmäisenä hoitopäivänä suositellaan 15 mg/kg (0,15 ml/kg) levetirasetamialoitusannosta.

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

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

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

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

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

Ainoana lääkkeenä

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

Tietoja ei ole saatavilla.

16–17-vuotiaat nuoret (≥ 50 kg), joilla on paikallisalkuisia (sekundaarisesti yleistäviä tai yleistymättömiä) kohtauksia ja äskettäin diagnosoitu epilepsia.

Katso edellä kohta Aikuiset (≥ 18-vuotiaat) ja 12–17-vuotiaat nuoret (≥ 50 kg).

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

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

Vähintään 6-vuotiaat lapset: levetirasetamioraaliliuosta 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.

Kaikkiin käyttöaiheisiin tulee käyttää matalinta tehokasta annosta. Aloitusannos on 25 kg:n painoiselle lapselle tai nuorelle 250 mg kaksi kertaa päivässä ja enimmäisannos 750 mg kaksi kertaa päivässä.

Kaikissa käyttöaiheissa annos lapsille, jotka painavat 50 kg tai enemmän, on sama kuin aikuisille. Katso tiedot kaikista käyttöaiheista edellä kohdasta *Aikuiset (≥ 18-vuotiaat) ja 12–17-vuotiaat nuoret (≥ 50 kg)*.

Liitännäishoito 1–6 kuukauden ikäisille imeväisille

Imeväisikäisten hoitoon käytettävä lääkekuoto on oraaliliuos.

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaisten vajaatoiminta

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

Akuutti munuaisvaurio

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

Verisolumäärät

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

Itsemurha

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

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

Poikkeava ja aggressiivinen käyttäytyminen

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

Kohtausten paheneminen

Levetirasetami voi muiden epilepsialääkkeiden tavoin harvinaisissa tapauksissa lisätä kouristusten määrää tai niiden vaikeusastetta. Tätä paradoksaalista vaikutusta on raportoitu lähinnä ensimmäisen kuukauden kuluessa levetirasetamin 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, levetirasetamin käytössä on oltava varovainen.

Pediatriset potilaat

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

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

Levetiracetam Sandoz sisältää natriumia

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Epilepsialääkkeet

Markkinoille tuloa edeltävien tutkimusten tulokset aikuisilla viittaavat siihen, että levetirasetami ei vaikuta käytössä olevien epilepsialääkkeiden (fenytoini, karbamatsepiini, valproiinihappo, fenobarbitaali, lamotrigiini, gabapentiini, primidoni) pitoisuuksiin seerumissa ja että mainitut epilepsialääkkeet eivät vaikuta levetirasetamin farmakokinetiikkaan.

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

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

Probenesidi

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

Metotreksaatti

Levetirasetamin 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 levetirasetamipitoisuuksia on seurattava tarkoin, jos potilas saa samanaikaista hoitoa näillä kahdella lääkeaineella.

Oraaliset ehkäisyvalmisteet ja muut farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Levetirasetami (1000 mg vuorokaudessa) ei vaikuttanut oraalisten ehkäisyvalmisteiden (etinyliestradioli ja levonorgestreeli) farmakokinetiikkaan eikä endokriinisiin muuttujiin (luteinisoiva hormoni ja progesteroni). Levetirasetami (2000 mg vuorokaudessa) ei vaikuttanut digoksiiniin eikä varfariiniin 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 levetirasetaamin imeytymisen määrään, mutta imeytymisnopeus hidastuu hieman. Tietoja levetirasetaamin ja alkoholin yhteisvaikutuksesta ei ole.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee antaa asiantuntijan neuvontaa. Levetirasetaamihoitoa on arvioitava, kun nainen suunnittelee raskautta. Kaikkien epilepsialääkkeiden tavoin myös levetirasetaamin äkillistä keskeyttämistä on vältettävä, sillä se voi aiheuttaa läpilyöntikohtauksia (breakthrough), joilla voi puolestaan olla vakavia seurauksia naiselle ja syntymättömälle lapselle. Monoterapiaa on suositettava aina kuin mahdollista, koska hoitoon useilla epilepsialääkkeillä voi käytetyistä epilepsialääkkeistä riippuen liittyä monoterapiaan verrattuna korkeampi synnyntäisten 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 synnyntäisten epämuodostumien riskin lisääntymiseen. Levetirasetaami-monoterapialle kohdussa altistuneiden lasten neurologisesta kehityksestä on saatavilla vain vähän tietoa. Nykyiset epidemiologiset tutkimukset (noin 100 lapsella) eivät kuitenkaan viittaa neurologisen kehityksen häiriöiden tai viivästymisen riskin lisääntymiseen. Levetirasetaamia voi käyttää raskauden aikana, jos sitä huolellisen arvioinnin jälkeen pidetään kliinisesti tarpeellisena. Tällaisessa tapauksessa suositellaan pienintä tehokasta annosta. Raskaudenaikaiset fysiologiset muutokset voivat vaikuttaa levetirasetaamin pitoisuuteen. Levetirasetaamipitoisuuden pienenemistä plasmassa on havaittu raskauden aikana. Pieneneminen on voimakkaampaa raskauden viimeisen kolmanneksen aikana (enimmillään 60 % lähtötilanteen pitoisuudesta ennen raskautta). Levetirasetaamia saavien raskaana olevien naisten asianmukainen hoito tulee taata.

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuustietojen yhteenveto

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat nenänielun tulehdus, uneliaisuus, päänsärky, väsymys ja heitehuimaus. Seuraava haittavaikutusprofiili perustuu yhdistettyihin tutkimustuloksiin lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista, jotka kattoivat valmisteen kaikki käyttöaiheet. Yhteensä 3 416 potilasta sai levetirasetaamihoitoa. Näitä tietoja on täydennetty levetirasetaamihoitoa koskevilla tuloksilla vastaavista avoimista jatkotutkimuksista sekä valmisteen markkinoilletulon jälkeisillä kokemuksilla. 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 haittavaikutusseurannasta kertyneet tiedot haittavaikutuksista on lueteltu ohessa kohde-elimien ja haittavaikutuksen yleisyyden mukaisesti. Haittavaikutukset on esitetty vakavuudeltaan alenevassa järjestyksessä, ja niiden yleisyys on ilmaistu seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$ – $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$ – $< 1/100$); harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$ – $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$).

| <u>Elinjärjestelmä (MedDRA)</u> | <u>Yleisyysluokka</u> | | | |
|--------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <u>Hyvin yleiset</u> | <u>Yleiset</u> | <u>Melko harvinaiset</u> | <u>Harvinaiset</u> |
| <u>Infektiot</u> | Nenänielun tulehdus | | | Infektio |
| <u>Veri ja imukudos</u> | | | Trombosytopenia, leukopenia | Pansytopenia, neutropenia, agranulosytoosi |
| <u>Immuunijärjestelmä</u> | | | | Lääkeaine-ihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (DRESS), yliherkkyys (myös angioedeema ja anafylaksia) |
| <u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</u> | | Ruokahaluttomuus | Painonlasku, painonnousu | Hyponatremia |
| <u>Psykkiset häiriöt</u> | | Masennus, vihamielisyys/ aggressiivisuus, ahdistuneisuus, unettomuus, hermostuneisuus/ ärtyneisyys | Itsemurhayritys, itsemurha-ajatukset, psykoottinen häiriö, poikkeava käyttäytyminen, aistiharha, vihantunne, sekavuustila, paniikkikohtaus, affektilabiilius/ mielialan-vaihtelut, agitaatio | Itsemurha, persoonallisuus-häiriö, poikkeavat ajatukset, delirium |
| <u>Hermosto</u> | Uneliaisuus, päänsärky | Kouristus, tasapainohäiriö, heitehuimaus, letargia, vapina | Muistinmenetykset, muistin heikkeneminen, koordinaatiohäiriö/ ataksia, tuntoharhat, tarkkaavaisuuden häiriintyminen | Koreoatetoosi, dyskinesia, hyperkinesia, kävelyn häiriö, enkefalopatia, kohtausten paheneminen, pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä* |

| | | | | |
|------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Silmät</u> | | | Kaksoiskuvat, näön hämärtyminen | |
| <u>Kuulo ja tasapainoelin</u> | | Kiertohuimaus | | |
| <u>Sydän</u> | | | | Sydänsähkökäyrässä todettava pidentynyt QT-aika |
| <u>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</u> | | Yskä | | |
| <u>Ruoansulatuselimistö</u> | | Vatsakipu, ripuli, dyspepsia, oksentelu, pahoinvointi | | Haimatulehdus |
| <u>Maksa ja sappi</u> | | | Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeista | Maksan vajaatoiminta, maksatulehdus |
| <u>Munuaiset ja virtsatie</u> | | | | Akuutti munuaisvaurio |
| <u>Iho ja ihonalainen kudos</u> | | Ihottuma | Hiustenlähtö, ekseema, kutina | Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme |
| <u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u> | | | Lihashyökkös, lihaskipu | Rabdomyolyysi ja veren kreatiinihappopitoisuuden suureneminen* |
| <u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u> | | Voimattomuus/väsymys | | |
| <u>Vammat ja myrkytykset</u> | | | Vamma | |

* Merkitsevästi yleisempi japanilaispotilailla kuin muilla potilailla.

Kuvaus joistakin hättävistä vaikutuksista

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

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

Pediatriset potilaat

Levetirasetaamihoitoa on annettu sekä lumekontrolloiduissa että avoimissa jatkotutkimuksissa yhteensä 190:lle 1 kk–≤ 4-vuotiaalle lapsipotilaalle. Näistä potilaista 60 sai levetirasetaamihoitoa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa. Ikäryhmässä 4–16 vuotta levetirasetaamihoitoa on saanut yhteensä 645 lapsipotilasta sekä lumekontrolloiduissa että avoimissa jatkotutkimuksissa. Näistä potilaista 233 sai levetirasetaamihoitoa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa. Markkinoilletulon jälkeen saadut kokemukset levetirasetaamin käytöstä täydentävät näiden molempien pediatristen ikäryhmien tutkimustuloksia.

Lisäksi valmisteen myyntiluvan saamisen jälkeen on tehty tutkimus, jossa levetirasetaamille altistettiin 101 alle 1-vuotiaasta imeväistä. Levetirasetaamilla ei tunnistettu 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 lumekontrolloidusta 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 %), mielialanvaihte lujaa (yleinen, 2,1 %), affektilabiiliutta (yleinen, 1,7 %), aggressiivisuutta (yleinen, 8,2 %), poikkeavaa käyttäytymistä (yleinen, 5,6 %) ja letargiaa (yleinen, 3,9 %). Pikkulapsilla ja lapsilla ikäryhmässä 1 kk–≤ 4 v raportoitiin muita ikäryhmiä tai kokonaisturvallisuusprofiilia enemmän ärtyneisyyttä (hyvin yleinen, 11,7 %) ja koordinaatiohäiriöitä (yleinen, 3,3 %).

Kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa turvallisuustutkimuksessa, jonka oli tarkoitus osoittaa valmisteen samanarvoisuus, arvioitiin levetirasetaamin kognitiivisia ja neuropsykologisia vaikutuksia paikallisalkuisia kohtauksia saavilla 4–16-vuotiailla lapsilla. Siinä todettiin, että levetirasetaamin ja lumelääkkeen välillä ei ollut eroja (olivat samanarvoisia) tutkimussuunnitelman mukaisessa populaatiossa Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite -pisteiden muutoksessa lähtötilanteeseen nähden. Käytökselliseen ja emotionaaliseen toimintakykyyn liittyvät tulokset viittasivat aggressiivisen käyttäytymisen pahenemiseen levetirasetaamihoitoa saaneilla potilailla. Mittaus suoritettiin standardoidusti ja systemaattisesti valdoidua menetelmää (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist) käyttäen. Levetirasetaamihoitoa avoimessa pitkäkestoisessa jatkotutkimuksessa saaneilla potilailla ei kuitenkaan keskimääräisesti esiintynyt käytöksellisen ja emotionaalisen toimintakyvyn pahenemista, etenkin heidän aggressiivista käyttäytymistä osoittavat mittarinsa eivät olleet huonontuneet lähtötilanteeseen nähden.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 yliannostusten yhteydessä on esiintynyt uneliaisuutta, agitaatiota, aggressiivisuutta, tajunnan tason laskua, hengityslamaa ja koomaa.

Yliannostuksen hoito

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: epilepsialääkkeet, muut epilepsialääkkeet, ATC-koodi: N03AX14. Vaikuttava aine, levetirasetaami, on pyrrolidonijohdos (α -etyyli-2-okso-1-pyrrolidiiniasetamidin S-enantiomeeri). Se ei ole kemiallisesti sukua muille antiepileptisesti vaikuttaville lääkeaineille.

Vaikutusmekanismi

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

In vitro tehdyt tutkimukset osoittavat, että levetirasetaami vaikuttaa neuronien Ca^{2+} -konsentraatioon estämällä osittain N-tyypin Ca^{2+} -virtausta ja vähentämällä Ca^{2+} -ionien vapautumista neuronien varastoista. Lisäksi se kumoo osittain sinkin ja β -karboliinien aikaansaamaa GABA- ja glysiinivälitteisen virtauksen vähenemistä. Levetirasetaamin on todettu *in vitro* tehdyissä kokeissa myös sitoutuvan spesifiseen kohtaan jyräjän aivokudoksessa. Tämä sitoutumiskohta on synapsirakkulan proteiini 2A, jonka uskotaan osallistuvan vesikkelifusioon ja neurotransmitterin eksosytoosiin. Levetirasetaamin ja samantyyppisten analogien affiniteettijärjestys sitoutumisessa synaptiseen rakkulaproteiiniin 2A korreloi niiden kykyyn estää kouristuksia hiiren audiogeenisessä epilepsiamallissa. Tämä havainto viittaa siihen, että levetirasetaamin ja synapsirakkulaproteiiniin 2A vuorovaikutus näyttää olevan osallisena tämän lääkkeen antiepileptisessä vaikutuksessa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

Levetirasetaamin teho on osoitettu aikuisilla kolmessa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joissa levetirasetaamia annettiin 1000 mg, 2000 mg tai 3000 mg vuorokaudessa jaettuna kahteen annokseen. Hoidon kesto oli enintään 18 viikkoa. Yhdistetyn analyysin mukaan prosenttiosuus potilaista, joilla paikallisalkuisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 % lähtöarvosta, kun käytettiin vakaata annosta (12/14 viikkoa), oli 27,7 % levetirasetaamiannoksen ollessa 1000 mg, 31,6 % levetirasetaamiannoksen ollessa 2000 mg ja 41,3 % levetirasetaamiannoksen ollessa 3000 mg. Lumelääkettä saaneiden ryhmässä vastaava prosenttiosuus oli 12,6 %.

Pediatriset potilaat

Levetirasetaamin teho on osoitettu lapsilla (4–16-vuotiailla) kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 198 potilasta. Hoidon kesto oli 14 viikkoa. Potilaat saivat kiinteäannoksista levetirasetaamia 60 mg/kg vuorokaudessa (kahdesti päivässä annosteltuna). 44,6 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä ja 19,6 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä paikallisalkuisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 % lähtöarvosta. Hoidon jatkuessa pitkäkestoisesti 11,4 %:lla potilaista ei esiintynyt lainkaan kohtauksia vähintään 6 kuukauteen ja 7,2 %:lla potilaista ei esiintynyt lainkaan kohtauksia vähintään 1 vuoteen.

Levetirasetaamin tehoa tutkittiin lapsipotilailla (ikä 1 kk–4 v) kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa oli mukana 116 potilasta ja jossa hoito kesti 5 päivää. Potilaille määrättiin vuorokausiannokseksi 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg tai 50 mg/kg oraaliuosta heidän ikäänsä perustuvan titrausohjelman mukaisesti. Annos 20 mg/kg/vrk titrattiin annokseen 40 mg/kg/vrk 1–6 kk ikäisille imeväisille, ja annos 25 mg/kg/vrk titrattiin annokseen 50 mg/kg/vrk 6 kk–4 v ikäisille imeväisille ja lapsille. Kokonaisvuorokausiannos annettiin kahteen päivän aikana annettavaan annokseen jaettuna. Tehon ensisijainen mittari oli vasteen saaneiden määrä (niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joiden paikallisalkuisten kouristusten keskimääräinen esiintymistiheys

vuorokaudessa väheni ≥ 50 % lähtötilanteeseen nähden), minkä arvioi sokkoutettu arvioija keskitetysti 48 tunnin video-EEG:n perusteella. Tehon analyysi tehtiin 109 potilaasta, joista oli vähintään 24 tunnin video-EEG sekä lähtötilanteesta että arviointijaksoilta. Vasteen saaneita katsottiin olevan 43,6 % levetirasetamihoitoa saaneista potilaista ja 19,6 % lumelääkettä saaneista potilaista. Tulokset olivat yhdenmukaiset koko ikäryhmässä. Kun hoitoa jatkettiin pitkäkestoisesti, 8,6 % potilaista oli kohtauksettomia vähintään 6 kuukauden ajan ja 7,8 % oli kohtauksettomia vähintään vuoden ajan. Lumekontrolloidussa kliinisissä tutkimuksissa levetirasetamille on altistettu 35 alle 1-vuotiasta imeväistä, joilla oli paikallisalkuisia kohtauksia. Näistä potilaista vain 13 oli alle 6 kuukauden ikäisiä.

Ainoana epilepsialääkkeenä paikallisalkuisten (toissijaisesti 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 kontrolloidusti karbamatsepiinia vapauttavaan lääkevalmisteseen (samanarvoisuusvertailu) 576:lla yli 16-vuotiaalla potilaalla, joilla on äskettäin diagnosoitu epilepsia. Potilailla piti esiintyä provosoimattomia paikallisalkuisia kohtauksia tai pelkästään yleistyneitä toonis-kloonisia kohtauksia. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko kontrolloidusti karbamatsepiinia vapauttavaa lääkevalmistetta 400–1 200 mg vuorokaudessa tai levetirasetamia 1000–3000 mg vuorokaudessa ja vasteesta riippuen hoidon kesto oli enintään 121 viikkoa.

6 kuukauden kohtaukseton jakso saavutettiin 73,0 %:lla potilaista levetirasetamiryhmässä ja 72,8 %:lla potilaista karbamatsepiiniryhmässä. Absoluuttinen ero hoitojen välillä oli 0,2 % (95 % lv: - 7,8 8,2). Yli puolella tutkimushenkilöistä kohtauksia ei esiintynyt 12 kuukauden aikana (56,6 %:lla potilaista levetirasetamiryhmässä ja 58,5 %:lla potilaista karbamatsepiiniryhmässä).

Kliinistä hoitokäytäntöä noudattavassa tutkimuksessa muu samanaikainen epilepsialääkitys voitiin lopettaa osalta potilaista, joilla levetirasetamilla saatiin liittänohoitona hyvä vaste (36 aikuispotilasta 69:stä).

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

Levetirasetamin teho osoitettiin 16 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa yli 12-vuotiailla potilailla, joilla on idiopaattinen yleistynyt epilepsia ja myoklonisia kohtauksia erilaisissa oireyhtymissä. Suurimmalla osalla potilaista oli nuoruusiän myokloninen epilepsia.

Tässä tutkimuksessa 58,3 %:lla potilaista levetirasetamiryhmässä (annos 3000 mg vuorokaudessa jaettuna kahteen annokseen) ja 23,3 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä myoklonisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 %. Hoidon jatkuessa pitkäkestoisesti 28,6 %:lla potilaista ei ilmennyt lainkaan kohtauksia vähintään 6 kuukauteen ja 21,0 %:lla potilaista ei ilmennyt lainkaan kohtauksia vähintään 1 vuoteen.

Liittänohoitona primaarisesti yleistyvien toonis-kloonisten kohtausten hoidossa idiopaattista yleistynyttä epilepsiaa sairastavilla 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 poissaolepilepsia, lapsuusiän poissaolepilepsia tai epilepsia, jossa toonis-kloonisia kohtauksia esiintyy herätessä). Tutkimuksessa levetirasetamia annettiin aikuisille ja nuorille 3000 mg vuorokaudessa ja lapsille 60 mg/kg vuorokaudessa jaettuna kahteen annokseen.

72,2 %:lla potilaista levetirasetamiryhmässä ja 45,2 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä primaarisesti yleistyvien toonis-kloonisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 %. Hoidon jatkuessa pitkäkestoisesti 47,4 %:lla potilaista ei ilmennyt lainkaan kohtauksia vähintään 6 kuukauteen ja 31,5 %:lla potilaista ei ilmennyt lainkaan kohtauksia vähintään 1 vuoteen.

5.2 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, etnisen taustan tai vuorokausirytmien aiheuttamasta vaihtelusta ei ole näyttöä. Farmakokinetiikka on samanlainen terveillä vapaaehtoisilla ja epilepsiapotilailla.

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

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

Aikuiset ja nuoret

Imeytyminen

Levetirasetaami imeytyy oraalisesti annettuna nopeasti, ja sen biologinen hyötyosuus on lähes 100 %.

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

Huippupitoisuus (C_{max}) on tavallisesti 31 µg/ml 1000 mg:n kerta-annoksen jälkeen ja vastaavasti 43 µg/ml 1000 mg x 2 annoksen jälkeen.

Imeytyvän määrän osuus on annoksesta riippumaton, eikä ruoka vaikuta siihen.

Jakautuminen

Tietoa lääkkeen jakautumisesta ihmisen kudoksiin ei ole.

Levetirasetaami ja sen päämetaboliitti eivät sitoudu merkittävästi plasman proteiineihin (< 10 %).

Levetirasetaamin jakautumistilavuus on noin 0,5–0,7 l/kg, mikä vastaa elimistön lähes koko nestetilavuutta.

Biotransformaatio

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

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

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

In vitro -interaktiotutkimuksissa ei ole osoitettu levetirasetaamin ja sen päämetaboliitin estävän ihmisen tärkeimpiä maksan CYP450-isoentsyymejä (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 1A2), glukuronyylitransferaaseja (UGT1A1 ja UGT1A6) eivätkä vaikuta epoksidihydroksylaasin aktiivisuuteen. Levetirasetaami ei vaikuta myöskään valproiinin hapon glukuronidaatioon *in vitro*.

Levetirasetaamilla oli vähän tai ei lainkaan vaikutusta CYP1A2-, SULT1E1- tai UGT1A1-maksaentsyymeihin ihmisen maksasoluviljelmässä. Levetirasetaami indusoi lievästi CYP2B6- ja CYP3A4-entsyymejä. *In vitro* saadut tiedot ja *in vivo* -yhteisvaikutustiedot oraalista ehkäisyvalmisteista, digoksiinista ja varfariinista osoittavat, ettei merkitsevää entsyymi-induktiota ole odotettavissa *in vivo*. Tästä johtuen levetirasetaamin interaktiot muiden lääkeaineiden kanssa (tai päinvastoin) ovat epätodennäköisiä.

Eliminaatio

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

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

Ensimmäisten 48 tunnin aikana levetirasetaamia erittyy virtsaan kumulatiivisesti 66 % annoksesta ja vastaavasti päämetaboliitista 24 %.

Levetirasetaamin munuaispuhdistuma on 0,6 ml/min/kg ja ucb L057:n 4,2 ml/min/kg. Tämä viittaa siihen, että levetirasetaami erittyy suodattamalla glomerulusten kautta, mutta imeytyy takaisin tubuluksista, ja että päämetaboliitti erittyy myös glomerulusten kautta suodattamalla, mutta sen lisäksi myös aktiivisesti tubuluksista.

Levetirasetaamin erityis korreloi kreatiniinipuhdistuman kanssa.

Iäkkäät potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Vastaavasti aikuispotilailla, joilla oli myöhäisvaiheen munuaissairaus ja anuria, puoliintumisaika oli noin 25 tuntia dialyysien välisenä aikana ja 3,1 tuntia dialyysin aikana. Tavanomaisen 4 tuntia kestävä dialyysin aikana poistui 51 % levetirasetaamista.

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Lapset (4–12-vuotiaat)

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

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

Imeväiset ja lapset (ikä 1 kk–4 v)

Levetirasetaami imeytyi nopeasti ja huippupitoisuudet plasmassa havaittiin noin 1 tunti annostelun jälkeen, kun epilepsiaa sairastaville lapsille (1 kk–4 v) annettiin kerta-annos (20 mg/kg) 100 mg/ml oraaliuosta. Farmakokineettiset tulokset viittasivat siihen, että puoliintumisaika oli lyhyempi (5,3 tuntia) kuin aikuisilla (7,2 tuntia) ja näennäinen puhdistuma nopeampi (1,5 ml/min/kg) kuin aikuisilla (0,96 ml/min/kg).

1 kk–16 v ikäisiin potilaisiin perustuva populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että paino korreloi merkittävästi näennäisen puhdistuman kanssa (puhdistuma suureni, kun paino lisääntyi) sekä näennäisen jakaantumistilavuuden kanssa. Myös ikä vaikutti kumpaankin muuttujaan. Tämä vaikutus oli voimakkain nuoremmilla imeväisillä ja väheni iän myötä, ja oli hyvin vähäinen noin 4 vuoden iässä.

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Haittavaikutukset, joita ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa, mutta joita todettiin rotilla ja vähäisemmässä määrin myös hiirillä, olivat adaptaatioon viittaavia maksamuutoksia, kuten maksan painon nousu ja sentrilobulaarinen hypertrofia sekä rasvakertymät ja kohonneet plasman maksaentsyymiarvot; eläinten altistus oli samaa luokkaa kuin ihmisellä ja muutoksilla saattaa olla merkitystä myös kliinisessä käytössä.

Rotilla 1 800 mg/kg/vrk annokseen saakka (kuusinkertainen annos ihmiselle suurimpaan suositeltuun annokseen nähden kehon pinta-alan [mg/m^2] tai altistuksen perusteella) vanhemmilla ja F1-sukupolvella ei havaittu haittavaikutuksia urosten eikä naaraiden hedelmällisyyteen eikä lisääntymiseen liittyviin toimintoihin.

Rotilla tehtiin kaksi alkion ja sikiön kehitystä selvittävää tutkimusta annoksilla 400 mg/kg/vrk, 1 200 mg/kg/vrk ja 3 600 mg/kg/vrk. Annoksella 3 600 mg/kg/vrk vain toisessa kahdesta alkion ja sikiön kehitystä selvittävästä tutkimuksesta sikiön painon vähäiseen pienenemiseen liittyi luuston muutosten/lievien poikkeavuuksien marginaalista lisääntymistä. Alkiokuolle isuuteen kohdistuvaa vaikutusta ei todettu eikä epämuodostumien esiintyvyys ollut lisääntynyt. Tiineille naarasrotille NOAEL-annos (annos, jota käytettäessä ei havaittu haittavaikutuksia) oli 3 600 mg/kg/vrk (12 kertaa suurin ihmiselle suositeltu vuorokausiannos suhteessa kehon pinta-alaan) ja sikiöille 1 200 mg/kg/vrk.

Kaniineilla tehtiin neljä alkion ja sikiön kehitystä selvittävää tutkimusta annoksilla 200 mg/kg/vrk, 600 mg/kg/vrk, 800 mg/kg/vrk, 1 200 mg/kg/vrk ja 1 800 mg/kg/vrk. Annostus 1 800 mg/kg/vrk aiheutti emolle huomattavaa toksisuutta ja sikiön painon laskua, johon liittyi suurentunutta sikiön sydämen ja verisuoniston/luuston poikkeavuuksien esiintyvyyttä. NOAEL-annos oli emoilta < 200 mg/kg/vrk ja sikiöille 200 mg/kg/vrk (vastaa suurinta ihmiselle suositeltua vuorokausiannosta suhteessa kehon pinta-alaan).

Peri- ja postnataalista kehitystä tutkittiin rotilla levetirasetaamiannoksilla 70 mg/kg/vrk, 350 mg/kg/vrk ja 1 800 mg/kg/vrk. NOAEL-annos oli $\geq 1 800$ mg/kg/vrk F0-sukupolven naarailla ja

F1-sukupolvessa (eloonjäänti, kasvu ja kehitys vieroitukseen saakka) (6 kertaa suurin ihmiselle suositeltu vuorokausiannos suhteessa kehon pinta-alaan).

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletoidin:

Povidoni K25

Mikrokiteinen selluloosa

Kroskarmelloosinatrium

Krosopovidoni (tyyppi A)

Kolloidinen vedetön piidioksidi

Talkki

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste 250 mg

Hypromelloosi

Hydroksiopropyylliselluloosa

Makrogoli 6000

Titaanidioksidi (E171)

Talkki

Indigokarmiini (E132) (sisältää natriumia)

Kalvopäällyste 500 mg

Hypromelloosi

Hydroksiopropyylliselluloosa

Makrogoli 6000

Titaanidioksidi (E171)

Talkki

Keltainen rautaoksidi (E172)

Kalvopäällyste 1000 mg

Hypromelloosi

Hydroksiopropyylliselluloosa

Makrogoli 6000

Titaanidioksidi (E171)

Talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

Kestoaika ensimmäisen avaamisen jälkeen:

Purkki: 100 päivää

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

Pakkauskoot:

Levetiracetam Sandoz 250 mg

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

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

Levetiracetam Sandoz 500 mg ja 1000 mg

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

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

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Kööpenhamina S

Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

250 mg: 29179

500 mg: 29180

1000 mg: 29182

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.12.2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.08.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.08.2022

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Levetiracetam Sandoz 250 mg filmdragerade tabletter
Levetiracetam Sandoz 500 mg filmdragerade tabletter
Levetiracetam Sandoz 1000 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

250 mg filmdragerade tabletter:

Varje filmdragerad tablett innehåller 250 mg levetiracetam.

500 mg filmdragerade tabletter:

Varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg levetiracetam.

1000 mg filmdragerade tabletter:

Varje filmdragerad tablett innehåller 1000 mg levetiracetam.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

250 mg filmdragerade tabletter

Ljusblåa, ovala, bikonvexa filmdragerande tabletter med skåra på båda sidorna och märkta med "LVT/250" på ena sidan.

500 mg filmdragerade tabletter

Gula, ovala, bikonvexa filmdragerande tabletter med skåra på båda sidorna och märkta med "LVT/500" på ena sidan.

1000 mg filmdragerade tabletter

Vita, ovala, bikonvexa filmdragerande tabletter med skåra på båda sidorna och märkta med "LVT/1000" på ena sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Levetiracetam Sandoz 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

Partiella anfall

Den rekommenderade dosen för monoterapi (från 16 år) och tilläggsbehandling är densamma och i enlighet med vad som anges nedan.

Samtliga indikationer

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. En lägre initial dos om 250 mg två gånger dagligen kan emellertid ges baserat på läkarens bedömning av behovet av att minska anfall kontra potentiella biverkningar. Denna dos kan ökas till 500 mg två gånger dagligen efter två veckor.

Den dagliga dosen kan ökas upp till 1500 mg två gånger dagligen beroende på klinisk respons och tolerabilitet. Dosjustering kan ske med ökning och minskningar på 250 mg eller 500 mg två gånger dagligen varannan till var fjärde vecka.

Ungdomar (12 till 17 år) som väger mindre än 50 kg och barn från 1 månads ålder

Läkaren bör förskriva den bäst lämpade läkemedelsformen, förpackningsstorleken och styrkan utifrån vikt, ålder och dos. Se avsnittet *Pediatrisk population* för dosjusteringar utifrån vikt.

Avslutande av behandling

Om behandlingen med Levetiracetam Sandoz 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 hos 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 för vuxna och ungdomar som väger 50 kg eller mer kan uppskattas genom bestämning av serumkreatinin (mg/dl) genom att använda följande formel:

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

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 | 500–1500 mg två gånger per dag |
| Lätt | 50–79 | 500–1000 mg två gånger per dag |
| Måttlig | 30–49 | 250–750 mg två gånger per dag |
| Svår | < 30 | 250–500 mg två gånger per dag |
| Patienter med njursjukdom i slutstadiet som genomgår dialys (1) | - | 500–1000 mg en gång per dag (2) |

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

(2) Efter dialys rekommenderas en tilläggsdos på 250–500 mg.

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

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

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

$k_s=0,45$ 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 (ml/min/1,73 m ²) | Dos och frekvens (1) | |
|---------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| | | Spädbarn 1 månad till yngre än 6 månader | Spädbarn 6–23 månader, barn och ungdomar som väger mindre än 50 kg |
| Normal | ≥ 80 | 7–21 mg/kg (0,07–0,21 ml/kg) två gånger per dag | 10–30 mg/kg (0,10–0,30 ml/kg) två gånger per dag |
| Lätt | 50–79 | 7–14 mg/kg (0,07–0,14 ml/kg) två gånger per dag | 10–20 mg/kg (0,10–0,20 ml/kg) två gånger per dag |
| Måttlig | 30–49 | 3,5–10,5 mg/kg (0,035–0,105 ml/kg) två gånger per dag | 5–15 mg/kg (0,05–0,15 ml/kg) två gånger per dag |
| Svår | < 30 | 3,5–7 mg/kg (0,035–0,07 ml/kg) två gånger per dag | 5–10 mg/kg (0,05–0,10 ml/kg) två gånger per dag |

| | | | |
|-------------------------------------------------------------|----|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Patienter med njursjukdom i slutstadiet som genomgår dialys | -- | 7–14 mg/kg (0,07–0,14 ml/kg) en gång per dag (2) (4) | 10–20 mg/kg (0,10–0,20 ml/kg) en gång per dag (3) (5) |
|-------------------------------------------------------------|----|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|

(1) Levetiracetam oral lösning ska 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 på 3,5–7 mg/kg (0,035–0,07 ml/kg).

(5) Efter dialys rekommenderas en tilläggsdos på 5–10 mg/kg (0,05–0,10 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-procentig minskning av den dagliga underhållsdosen 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.

Tabletterna är inte anpassade för behandling av spädbarn och barn under 6 års ålder. Levetiracetam oral lösning är den beredningsform som bör användas till denna population. Dessutom är tillgängliga tablettstyrkor inte lämpliga som initialbehandling av barn som väger mindre än 25 kg, till patienter som inte kan svälja tabletter eller för administrering av doser lägre än 250 mg. I samtliga ovan nämnda fall bör levetiracetam oral lösning användas.

Monoterapi

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

Data saknas.

Ungdomar (16 och 17 år) som väger 50 kg eller mer med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering och nydiagnostiserad epilepsi

Se ovanstående avsnitt om *Vuxna (≥18 år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger 50 kg eller mer.*

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

Levetiracetam oral lösning är den beredningsform som bör användas till spädbarn och barn under 6 års ålder.

För barn 6 år och äldre bör levetiracetam oral lösning 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.

Den lägsta effektiva dosen bör användas för samtliga indikationer. Startdosen för barn och ungdomar som väger 25 kg bör vara 250 mg två gånger dagligen med en maximal dos på 750 mg två gånger dagligen.

Dos till barn som väger 50 kg eller mer är samma som till vuxna för samtliga indikationer. Se ovanstående avsnitt om *Vuxna (≥18 år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger 50 kg eller mer* beträffande samtliga indikationer.

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

Den orala lösningen är den beredningsform som ska användas till spädbarn.

Administreringssätt

De filmdragerade tablettorna måste intas peroralt och sväljas med tillräcklig mängd vätska och kan tas med eller utan mat. Den dagliga dosen delas upp på två lika stora doser. 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, självmordstankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlats med antiepileptika (inklusive levetiracetam). En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har visat en liten ökad risk för självmordstankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd.

Därför ska patienter övervakas för tecken på depression och/eller självmordstankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådas att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på depression och/eller självmordstankar 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 anfallens 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

Tablettformulering är inte anpassade för behandling av spädbarn och barn under 6 års ålder.

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.

Levetiracetam Sandoz innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antiepileptika

Data från kliniska studier före marknadsföring genomförda med vuxna indikerar att levetiracetam inte påverkar serumkoncentrationerna av andra 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 (4–17 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 antiepileptiska läkemedel. 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 1000 mg dagligen påverkade inte farmakokinetiken hos perorala preventivmedel (etinylestradiol och levonorgestrel); endokrina parametrar (luteiniseringshormon och progesteron) ändrades inte. Levetiracetam 2000 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.

Mat och alkohol

Levetiracetams absorptionsgrad ändrades inte av mat, men absorptionshastigheten minskade något. Det finns inga data om 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 levetiracetamkoncentrationen. Minskad levetiracetamkoncentration i plasma har observerats under graviditet. Denna minskning är mera 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 bröstmjolk hos människa. Därför rekommenderas inte amning. Om levetiracetambehandling är nödvändig under amning, ska nytta/risken med behandling dock vägas mot vikten av amning.

Fertilitet

I djurstudier upptäcktes ingen effekt på fertiliteten (se avsnitt 5.3). Inga kliniska data finns och 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. Eftersom 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 användning av maskiner. 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 3 416 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> | Nasofaryngit | | | Infektion |
| <u>Blodet och lymfsystemet</u> | | | Trombocytopeni, leukopeni | Pancytopeni, neutropeni, agranulocytos |
| <u>Immunsystemet</u> | | | | Läkemedels-utlösta utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), hypersensitivitet (inklusive angioödem och anafylaxi) |
| <u>Metabolism och nutrition</u> | | Anorexi | Viktminskning, viktökning | Hyponatremi |
| <u>Psykiska störningar</u> | | Depression, fientlighet/ 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, balansrubbing, yrsel, letargi, tremor | Amnesi, försämring av minnet, onormal koordination/ataxi, parestesi, störning i uppmärksamheten | Koreoatetos, dyskinesi, hyperkinesi, gångrubbing, encefalopati, försämring av anfall, malignt neuroleptikasyndrom* |
| <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 |
| Njurar och urinvägar | | | | Akut njurskada |
| <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>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 aptitlöshet är högre när levetiracetam administreras samtidigt med topiramamat. I flera fall av alopeci sågs återhämtning när levetiracetam sattes ut.

Benmärgssuppression 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.

Pediatrisk 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 från placebo (d.v.s. var "non-inferior") när det gällde förändring från baslinjen beträffande poäng i Leiter-R Attention och Memory, Memory Screen Composite i per protokollpopulationen. 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 genomsnittlig försämring av beteende eller känslorfunktioner; 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, nedsatt medvetande, andningsdepression och koma observerades vid överdosering med levetiracetam.

Behandling 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-pyrrolidinacetamid), 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 minska frisläppningen av Ca^{2+} från intraneuronala lager. Dessutom upphäver levetiracetam delvis minskningen av GABA- och glycinmedierade strömmar inducerade 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 som varade i upp till 18 veckor med dagliga doser på 1000 mg, 2000 mg eller 3000 mg administrerade som två separata doser. I en sammanställd 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 1000, 2000 respektive 3000 mg levetiracetam och 12,6 % av patienterna i placebogruppen.

Pediatrik population

Hos pediatrika patienter (4–16 år) fastställdes effekten av levetiracetam i en dubbelblind, placebokontrollerad 14-veckors studie som inkluderade 198 patienter. I studien fick patienterna en fast dos av levetiracetam, 60 mg/kg/dag, (administrerad som två doser dagligen). 44,6 % av patienterna som behandlades med levetiracetam och 19,6 % av patienterna i placebogruppen uppnådde 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 5-dagars studie som inkluderade 116 patienter. I denna studie fick patienterna 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg eller 50 mg/kg som dagliga doser av oral lösning baserat på titrerings-schemat för deras ålder. En dos på 20 mg/kg/dag som titrerades till 40 mg/kg/dag för spädbarn från 1 månad till yngre än 6 månader och en dos på 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, ”non-inferiority” studie i parallella grupper i jämförelse 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 1000–3000 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 3000 mg/dag administrerad som två separata doser. 58,3 % av patienterna som behandlades med levetiracetam och 23,3 % av patienterna i placebogruppen uppnådde 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 uppvaknande). I denna studie var doserna av levetiracetam 3000 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 upprepad administrering. Det finns inga tecken på någon relevant köns-, ras- eller dygnsvariabilitet. Den farmakokinetiska profilen är jämförbar mellan friska frivilliga 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 uppföljning 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 dagligen.

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

Absorptionsgraden är oberoende av dos och påverkas inte av mat.

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 0,5–0,7 l/kg, ett värde som ligger nära den totala kroppsvattenvolymen.

Metabolism

Levetiracetam metaboliseras i liten omfattning hos människa. Den huvudsakliga metabola vägen (24 % av dosen) är en enzymatisk hydrolysl av acetamidgruppen. Produktionen av den primära metaboliten, ucb L057, stöds inte av levercytokrom P450-isoformer. Hydrolysl av acetamidgruppen var mätbar i ett stort antal vävnader inklusive blodceller. Metaboliten ucb L057 är farmakologiskt inaktiv.

Två mindre metaboliter identifierades också. En ficks 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 levercytokrom P450-isoformerna (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 1A2), glukoronyltransferas (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 feces 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 % (10–11 timmar). Detta relateras till försämrad njurfunktion hos denna grupp (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Skenbart clearance av både levetiracetam och dess primära metabolit är korrelerad till kreatininclearance. Därför rekommenderas justering av den dagliga dosen av Levetiracetam Sandoz 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 studiedeltagarna med kraftigt nedsatt leverfunktion minskade clearance av levetiracetam med mer än 50 % beroende på en samtidigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Pediatrisk population

Barn (4–12 år)

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

Levetiracetam absorberades snabbt efter upprepad administrering av oral dos (20–60 mg/kg/dag) till barn med epilepsi (4–12 år). Maximal plasmakoncentration observerades 0,5–1,0 timme efter dosering. Linjära och dosproportionella ökning observerades för maximala plasmakoncentrationer och AUC. 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 med 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 vid ungefär 4-års ålder.

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data visade ingen speciell risk för människor baserat på gängse studier av säkerhetsfarmakologi, gentoxicitet och karcinogenicitet.

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 centrilobulär 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-fetal development (EFD) studies) utfördes med 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 eller på 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 med kaniner med doser på 200, 600, 800, 1 200 och 1 800 mg/kg/dag. Dosisnivån 1 800 mg/kg/dag medförde en betydande 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 dräktiga honrattor och 200 mg/kg/dag för foster (likvärdigt med MRHD på mg/m²-basis).

En peri- och postnatal utvecklingsstudie utfördes på råttor med levetiracetamdoser på 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 med neonatala och juvenila råttor och hundar visade att det inte fanns några negativa effekter i något av standardresultatmått 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

Kärna:

Povidon K25

Mikrokristallin cellulosa

Kroskarmellosnatrium

Kros-povidon (typ A)

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Talk

Magnesiumstearat

Filmdragering för 250 mg

Hypromellos

Hydroxipropylcellulosa
Makrogol 6000
Titandioxid (E171)
Talk
Indigokarmin (E132) (innehåller natrium)

Filmdragering för 500 mg

Hypromellos
Hydroxipropylcellulosa
Makrogol 6000
Titandioxid (E171)
Talk
Gul järnoxid (E172)

Filmdragering för 1000 mg

Hypromellos
Hydroxipropylcellulosa
Makrogol 6000
Titandioxid (E171)
Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

Hållbarhet efter första öppnandet:
Burk: 100 dagar

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

De filmdragerade tablettorna är förpackade i OPA/Al/PVC-Al-blisters eller HDPE-burkar med polypropen skruvlock som innehåller en kiseldioxidgel torkkapsel. Blistren och burkarna är förpackade i pappkartonger.

Förpackningsstorlekar:

Levetiracetam Sandoz 250 mg

Blisters: 10, 20, 28, 30, 50, 50×1, 60, 100, 120, 200 filmdragerade tabletter

Burk: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120, 200 filmdragerade tabletter

Levetiracetam Sandoz 500 mg och 1000 mg

Blisters: 10, 28, 30, 50, 50×1, 60, 100, 120, 200 filmdragerade tabletter

Burk: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120, 200 filmdragerade tabletter

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

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16.12.2011
Datum för den senaste förnyelsen: 29.08.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.08.2022