

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder 100 mg levetiracetam.

Hvert 5 ml hætteglas indeholder 500 mg levetiracetam.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert hætteglas indeholder 19 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Klar, farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Indikationen for Levetiracetam Hospira er monoterapibehandling af voksne og unge over 16 år, som for nyligt har fået stillet diagnosen partiel epilepsi med eller uden sekundær generalisering.

Indikationen for Levetiracetam Hospira er tillægsbehandling

- til voksne, unge og børn over 4 år med partiel epilepsi med eller uden sekundær generalisering.
- til voksne og unge over 12 år med juvenil myoklon epilepsi med myoklone anfald.
- til voksne og unge over 12 år med idiopatisk generaliseret epilepsi med primært generaliserede tonisk-kloniske anfald.

Levetiracetam Hospira koncentrat er et alternativ til patienter, når oral administration midlertidigt ikke er mulig.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Levetiracetam-behandling kan indledes med enten intravenøs eller oral administration.

Overgang til eller fra oral til intravenøs administration kan foretages direkte uden titrering. Den totale daglige dosis og antal indgivelser bør være de samme.

Monoterapi til voksne og unge over 16 år

Den anbefalede initialdosis er 250 mg to gange dagligt, som efter to uger øges til en initial terapeutisk dosis på 500 mg to gange dagligt. Dosis kan øges med yderligere 250 mg to gange dagligt hver anden uge afhængigt af den kliniske effekt. Den maksimale dosis er 1.500 mg to gange dagligt.

Tillægsbehandling til voksne (≥18 år) og unge (12 til 17 år) som vejer 50 kg eller mere

Den initiale terapeutiske dosis er 500 mg to gange dagligt. Man kan starte med denne dosering fra den første behandlingsdag.

Afhængigt af klinisk effekt og tolerabilitet kan den daglige dosis øges til 1.500 mg to gange dagligt. Dosisændring kan gennemføres med en dosisøgning eller -reduktion på 500 mg to gange dagligt hver anden til fjerde uge.

Behandlingsvarighed

Der er ingen erfaring med intravenøs indgivelse af levetiracetam i mere end 4 dage.

Seponering

Hvis behandlingen med levetiracetam skal afbrydes, anbefales det at seponere gradvist (f.eks. for voksne og unge, som vejer mere end 50 kg: reduktion med 500 mg to gange dagligt hver anden til fjerde uge; for børn og unge, som vejer under 50 kg: dosis bør ikke reduceres med mere end 10 mg/kg to gange dagligt hver anden uge).

Særlige populationer

Ældre (65 år og derover)

Dosisjustering anbefales hos ældre patienter med nedsat nyrefunktion (se "Nedsat nyrefunktion" nedenfor).

Nedsat nyrefunktion

Den daglige dosis skal justeres individuelt i forhold til nyrefunktion.

Dosis hos voksne skal justeres i henhold til nedenstående tabel. For at anvende denne doseringstabel er det nødvendigt at beregne patientens kreatininclearance (CLcr) i ml/min. Hos voksne og unge, som vejer over 50 kg, kan CLcr i ml/min beregnes ud fra serum-kreatinin (mg/dl) ved at anvende følgende formel:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140\text{-alder (år)}] \times \text{vægt (kg)}}{72 \times \text{serum-kreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ for kvinder})$$

Derefter justeres CLcr for legemsoverfladeareal (BSA) på følgende måde:

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

Dosisjustering for voksne og unge patienter med nedsat nyrefunktion, som vejer mere end 50 kg:

Nyrefunktion	Kreatininclearance (ml/min/1.73m ²)	Dosis og hyppighed
Normal	≥ 80	500 til 1.500 mg to gange dagligt
Let nedsat	50-79	500 til 1.000 mg to gange dagligt
Moderat nedsat	30-49	250 til 750 mg to gange dagligt
Svært nedsat	< 30	250 til 500 mg to gange dagligt
Patienter i slutstadiet af nyresygdom, som er i dialyse ⁽¹⁾	-	500 til 1.000 mg en gang dagligt ⁽²⁾

⁽¹⁾ En 750 mg støddosis anbefales på første behandlingsdag med levetiracetam.

⁽²⁾ Efter dialyse anbefales 250 til 500 mg som supplerende dosis.

Hos børn med nedsat nyrefunktion skal levetiracetam -dosis justeres i forhold til nyrefunktionen, da levetiracetamclearance afhænger af nyrefunktionen. Denne anbefaling er baseret på et studie med voksne patienter med nedsat nyrefunktion.

CLcr i ml/min/1,73 m² kan hos unge teenagere og børn beregnes ud fra serum-kreatinin (mg/dl) ved at anvende følgende formel (Schwartz formel):

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Højde (cm) x ks}}{\text{Serum-kreatinin (mg/dl)}}$$

ks= 0,55 hos børn under 13 år og hos unge kvinder; ks= 0,7 hos unge drenge.

Dosisjustering for børn og unge, som vejer mindre end 50 kg, med nedsat nyrefunktion:

Nyrefunktion	Kreatininclearance (ml/min/1,73m ²)	Dosis og hyppighed
		Børn over 4 år og unge som vejer under 50 kg
Normal	≥ 80	10-30 mg/kg (0,10 til 0,30 ml/kg) to gange dagligt
Let nedsat	50-79	10-20 mg/kg (0,10 til 0,20 ml/kg) to gange dagligt
Moderat nedsat	30-49	5-15 mg/kg (0,05 til 0,15 ml/kg) to gange dagligt
Svært nedsat	< 30	5-10 mg/kg (0,05 til 0,10 ml/kg) to gange dagligt
Patienter i slutstadiet af nyresygdom, som er i dialyse	--	10-20 mg/kg (0,10 til 0,20 ml/kg) én gang dagligt ⁽¹⁾⁽²⁾

⁽¹⁾ En 15 mg/kg (0,15 ml/kg) støddosis anbefales på den første behandlingsdag med levetiracetam.

⁽²⁾ Efter dialyse anbefales 5 til 10 mg/kg. (0,05 til 0,10 ml/kg) som supplerende dosis.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Hos patienter med svært nedsat leverfunktion kan kreatininclearance underestimere nyreinsufficiensen. Derfor anbefales en reduktion på 50 % af den daglige vedligeholdelsesdosis, når kreatininclearance er < 60 ml/min/1,73 m².

Pædiatrisk population

Lægen bør ordinere den mest hensigtsmæssige lægemiddelform, pakningsstørrelse og styrke afhængigt af alder, vægt og dosis.

Monoterapi

Levetiracetams sikkerhed og virkning som monoterapi til behandling af børn og unge under 16 år er ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data.

Tillægsbehandling til børn i alderen 4 til 11 år og unge (12 til 17 år), som vejer mindre end 50 kg

Den initiale terapeutiske dosis er 10 mg/kg to gange daglig.

Afhængigt af det kliniske respons og tolerabilitet kan dosis øges til 30 mg/kg to gange daglig.

Dosisændringer bør ikke overskride en øgning eller reduktion på 10 mg/kg to gange daglig hver anden uge. Den laveste effektive dosis bør anvendes.

Dosis til børn, som vejer 50 kg eller mere, er den samme som til voksne.

Dosisanbefalinger til børn og unge:

Vægt	Startdosis: 10 mg/kg to gange dagligt	Maksimaldosis: 30 mg/kg to gange dagligt
15 kg ⁽¹⁾	150 mg to gange dagligt	450 mg to gange dagligt

Vægt	Startdosis: 10 mg/kg to gange dagligt	Maksimaldosis: 30 mg/kg to gange dagligt
20 kg ⁽¹⁾	200 mg to gange dagligt	600 mg to gange dagligt
25 kg	250 mg to gange dagligt	750 mg to gange dagligt
Fra 50 kg ⁽²⁾	500 mg to gange dagligt	1500 mg to gange dagligt

⁽¹⁾ Børn på 25 kg eller derunder bør starte behandlingen med levetiracetam oral opløsning 100 mg/ml.

⁽²⁾ Dosis til børn og unge, som vejer 50 kg eller mere, er den samme som til voksne.

Tillægsbehandling til spædbørn og børn under 4 år

Sikkerhed og virkning af levetiracetam koncentrat til infusionsvæske, opløsning hos spædbørn og børn under 4 år er ikke fastslået.

Aktuelt foreliggende data er beskrevet under pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefaling vedrørende dosering.

Administration

Levetiracetam Hospira koncentrat er kun til intravenøs anvendelse, og den anbefalede dosis skal fortyndes i mindst 100 ml kompatibel opløsningsvæske og administreres intravenøst som en 15-minutters intravenøs infusion (se pkt.6.6).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller andre pyrrolidonderivater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Nedsat nyrefunktion

Anvendelse af levetiracetam til patienter med nedsat nyrefunktion kan kræve dosisjustering. Hos patienter med svært nedsat leverfunktion anbefales bestemmelse af nyrefunktion før valg af dosis (se pkt. 4.2).

Akut nyreskade

Brug af levetiracetam er i meget sjældne tilfælde blevet forbundet med akut nyreskade, som indtræffer fra få dage til flere måneder efter behandlingsstart.

Blodtælling

Der er blevet beskrevet sjældne tilfælde med fald i blodcelletallet (neutropeni, agranulocytose, leukopeni, trombocytopeni og pancytopeni) i forbindelse med administration af levetiracetam, især i begyndelsen af behandlingen. Det anbefales, at foretage en komplet blodtælling hos patienter, som oplever betydelig svækkelse, pyreksi, tilbagevendende infektioner eller koagulationsforstyrrelser (se pkt. 4.8).

Selv mord

Selv mord, selvmordsforsøg, selvmordstanker og -adfærd er rapporteret hos patienter i behandling med antiepileptika (inklusive levetiracetam). En metaanalyse af randomiserede, placebokontrollerede studier med antiepileptika har vist en let øget risiko for selvmordstanker og -adfærd. Mekanismen bag denne risiko er ikke kendt.

Derfor bør patienterne overvåges for, om de får tegn på depression og/eller selvmordstanker og -adfærd, og passende behandling bør overvejes. Patienter (og plejepersonale) bør rådes til straks at kontakte en læge, hvis der opstår tegn på depression og/eller selvmordstanker eller -adfærd.

Pædiatrisk population

Tilgængelige data for børn tyder ikke på nogen indvirkning på vækst og pubertet. Langtidsvirkninger på indlæring, intelligens, vækst, endokrin funktion, pubertet og fertilitetspotentiale hos børn kendes imidlertid ikke.

Hjælpemidler

Dette lægemiddel indeholder 2,5 mmol (57 mg) natrium pr. maksimale enkeltdosis (0,8 mmol (19 mg) pr. hætteglas). Dette skal der tages hensyn til hos patienter, som er på en kontrolleret natriumdiæt.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Antiepileptika

Data fra kliniske studier før markedsføring med voksne tyder på, at levetiracetam ikke påvirker serumkoncentrationerne af eksisterende antiepileptika (phenytoin, carbamazepin, valproat, phenobarbital, lamotrigin, gabapentin og primidon), og at disse antiepileptika ikke påvirker levetiracetams farmakokinetik.

Som for voksne er der ikke nogen evidens for klinisk signifikante lægemiddelinteraktioner hos pædiatriske patienter, som fik op til 60 mg/kg levetiracetam pr. dag.

Retrospektiv vurdering af farmakokinetiske interaktioner hos børn og unge (4 til 17 år) med epilepsi bekræftede, at tillægsbehandling med oralt administreret levetiracetam ikke havde indflydelse på steady state -serumkoncentrationer af samtidigt administreret carbamazepin og valproat. Data tydede imidlertid på en 20 % højere levetiracetamclearance hos børn, som fik enzyminducerende antiepileptika. Dosisjustering er ikke nødvendig.

Probenecid

Det er påvist, at probenecid (500 mg fire gange dagligt), en substans som blokerer den tubulære sekretion i nyrerne, hæmmer renal udskillelse af den primære metabolit, men ikke af levetiracetam. Ikke desto mindre vedbliver koncentrationen af denne metabolit at være lav.

Methotrexat

Der er rapporteret fald i methotrexat-clearance ved samtidig administration af levetiracetam og methotrexat, hvilket resulterede i forhøjet/forlænget methotrexat-koncentration i blodet til potentielt toksiske niveauer. Niveaue af methotrexat og levetiracetam i blodet bør omhyggeligt monitoreres hos patienter, som behandles samtidigt med de to lægemidler.

Orale kontraceptiva og andre farmakokinetiske interaktioner

Levetiracetam 1.000 mg dagligt påvirker ikke farmakokinetikken af orale kontraceptiva (ethinylestradiol og levonorgestrel); endokrine parametre (luteiniserende hormon og progesteron) blev ikke ændret. Levetiracetam 2.000 mg dagligt påvirkede ikke farmakokinetikken af digoxin og warfarin; protrombin-tider blev ikke ændret. Samtidig indtagelse af digoxin, orale kontraceptiva og warfarin påvirkede ikke levetiracetams farmakokinetik.

Alkohol

Der foreligger ingen data vedrørende interaktion mellem levetiracetam og alkohol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder

Der bør gives medicinsk specialrådgivning til fertile kvinder. Behandling med levetiracetam bør revurderes, når en kvinde planlægger at blive gravid. Som med alle typer antiepileptika bør pludselig seponering af levetiracetam undgås, da dette kan medføre gennembrudsanfald, der vil kunne få alvorlige følger for både kvinden og det ufødte barn. Hvis det er muligt bør monoterapi foretrækkes, da behandling med flere antiepileptika (AED'er) kunne være forbundet med højere risiko for medfødte misdannelser end behandling med monoterapi, afhængigt af de pågældende antiepileptika.

Graviditet

En stor mængde data indsamlet efter markedsføring fra gravide kvinder, der har fået levetiracetam monoterapi (flere end 1.800, hvoraf eksponeringen hos flere end 1.500 forekom i løbet af 1. trimester) tyder ikke på en stigning i risikoen for alvorlige medfødte misdannelser. Der findes kun begrænset evidens vedrørende neuroudvikling hos børn udsat for levetiracetam monoterapi *in utero*. De nuværende epidemiologiske undersøgelser (med ca. 100 børn) tyder imidlertid ikke på øget risiko for neuroudvikiingsmæssige forstyrrelser eller -forsinkelser.

Levetiracetam kan anvendes under graviditeten, hvis det efter omhyggelig vurdering anses for klinisk nødvendigt. I så fald anbefales den laveste effektive dosis.

Fysiologiske forandringer under graviditeten kan påvirke koncentrationen af levetiracetam. Der er observeret fald i plasmakoncentration af levetiracetam under graviditet. Dette fald er mere udtalt i 3. trimester (op til 60 % af baseline-koncentrationen før graviditet). Der skal sikres en passende klinisk kontrol af gravide kvinder, som behandles med levetiracetam.

Amning

Levetiracetam udskilles i human mælk. Amning anbefales derfor ikke. Hvis behandling med levetiracetam imidlertid er nødvendig under amning, skal fordele/risici ved behandlingen afvejes i forhold til fordele ved amning.

Fertilitet

Der er ikke fundet nogen indvirkning på fertilitet i dyreforsøg (se pkt. 5.3). Der findes ingen tilgængelige kliniske data. Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Levetiracetam påvirker i mindre grad eller i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Da den individuelle følsomhed er forskellig, kan nogle patienter opleve døsigthed eller andre CNS-relaterede symptomer især i begyndelsen af behandlingen eller ved dosisøgning. Derfor tilrådes forsigtighed hos disse patienter ved udførelse af krævende opgaver, f.eks. kørsel eller betjening af maskiner. Patienter rådes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før det er fastslået, at deres evne til at udføre sådanne aktiviteter ikke er påvirket.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger var nasofaryngitis, døsigthed, hovedpine, træthed og svimmelhed. Nedennævnte bivirkningsprofil er baseret på analyse af sammenfattede placebokontrollerede kliniske forsøg med alle indikationer med i alt 3.416 patienter, der blev behandlet med levetiracetam. Disse data er suppleret med data fra brug af levetiracetam i tilsvarende

åbne forlængede studier og erfaringer efter markedsføring. Sikkerhedsprofilen for levetiracetam er generelt den samme på tværs af aldersgrupper (voksne og pædiatriske patienter) og for alle godkendte epilepsi-indikationer. Da der var begrænset eksponering for levetiracetam til intravenøs anvendelse, og da orale og intravenøse formuleringer er bioækvivalente, vil sikkerhedsinformationen for levetiracetam til intravenøs brug baseres på levetiracetam til oral brug.

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger rapporteret fra kliniske studier (voksne, unge, børn og spædbørn >1 måned) og efter markedsføring er angivet i nedenstående tabel i henhold til systemorganklasse og hyppighed. Bivirkningerne er præsenteret i rækkefølge efter faldende alvorlighed, og deres hyppighed er defineret på følgende måde: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og meget sjælden ($< 1/10.000$).

<u>Systemorganklasse</u> (MedDRA-terminologi)	<u>Hyppighed</u>			
	<u>Meget almindelig</u>	<u>Almindelig</u>	<u>Ikke almindelig</u>	<u>Sjælden</u>
<u>Infektioner og parasitære sygdomme</u>	Nasofaryngitis			Infektion
<u>Blod og lymfesystem</u>			Trombocytopeni, leukopeni	Pancytopeni, neutropeni, agranulocytose
<u>Immunsystemet</u>				Bivirkning med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) hypersensitivitet (inklusive angioødem og anafylaksi)
<u>Metabolisme og ernæring</u>		Anoreksi	Vægttab, vægtøgning	Hyponatriæmi
<u>Psykiske forstyrrelser</u>		Depression, fjendtlighed/aggression, angst, insomni, nervøsitet/irritabilitet	Selvmondsforsøg, selvmordstanker, psykose, unormal adfærd, hallucinationer, vrede, konfusion, panikanfald, affektlabilitet/humørsvingninger, agitation	Selv mord, personlighedsforstyrrelse, abnorm tankegang, delirium
<u>Nervesystemet</u>	Døsighed, hovedpine	Konvulsioner, balanceforstyrrelser, svimmelhed, letargi, tremor	Amnesi, hukommelsessvækkelse, koordinationsforstyrrelser/ataksi, paræstesi, opmærksomhedsforstyrrelser	Koreoatetose, dyskinesi, hyperkinesi, gangforstyrrelse, encefalopati
<u>Øjne</u>			Diplopi, sløret syn	
<u>Øre og labyrint</u>		Vertigo		

<u>Systemorganklasse (MedDRA-terminologi)</u>	<u>Hyppighed</u>			
	<u>Meget almindelig</u>	<u>Almindelig</u>	<u>Ikke almindelig</u>	<u>Sjælden</u>
<u>Luftveje, thorax og mediastinum</u>		Hoste		
<u>Mave-tarm-kanalen</u>		Abdominal- smerter, diarré, dyspepsi, opkastning, kvalme		Pankreatitis
<u>Lever og galdeveje</u>			Unormale leverfunktions- prøver	Leverinsufficiens, hepatitis
<u>Hud og subkutane væv</u>		Udslæt	Alopeci, eksem, pruritus	Toksisk epider- mal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme
<u>Knogler, led, muskler og bindevæv</u>			Muskel- svækkelse, myalgi	Rabdomyolyse og forhøjet indhold af kreatinkinase i blodet*
<u>Nyrer og urinveje</u>				Akut nyreskade
<u>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</u>		Asteni/træthed		
<u>Traumer, forgiftninger og behandlings- komplikationer</u>			Skader ved uheld	

* Prævalensen er signifikant højere hos patienter af japansk afstamning end hos patienter af ikke-japansk afstamning.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Risikoen for anoreksi er større, når levetiracetam administreres samtidigt med topiramamat.

I flere tilfælde af alopeci blev der observeret en bedring af tilstanden, når levetiracetam blev seponeret.

Knoglemarvssuppression identificeres i nogle af pancytopenitilfældene.

Tilfælde af encefalopati forekom generelt i begyndelsen af behandlingen (fra få dage til flere måneder) og var reversible efter seponering af behandlingen.

Pædiatrisk population

I alt 190 patienter, i alderen 1 måned til under 4 år, er blevet behandlet med levetiracetam i placebokontrollerede og åbne, forlængede studier. 60 af disse patienter blev behandlet med levetiracetam i placebokontrollerede studier. I alt 645 patienter, i alderen 4-16 år er blevet behandlet med levetiracetam i placebokontrollerede og åbne, forlængede studier. 233 af disse patienter blev behandlet med levetiracetam i placebokontrollerede studier. I begge disse aldersgrupper er data suppleret med erfaringer fra anvendelse af levetiracetam efter markedsføring.

Herudover har 101 spædbørn under 12 måneder været eksponeret i et post-marketing sikkerhedsstudie. Der blev ikke identificeret nye sikkerhedsmæssige betænkeligheder ved levetiracetam hos spædbørn under 12 måneder med epilepsi.

Bivirkningsprofilen for levetiracetam er generelt den samme på tværs af aldersgruppe og for alle godkendte epilepsi-indikationer. Sikkerhedsresultaterne for pædiatriske patienter, som deltog i de placebokontrollerede kliniske studier, var i overensstemmelse med levetiracetams sikkerhedsprofil hos voksne bortset fra adfærdsmæssige og psykiatriske bivirkninger, som var hyppigere hos børn end hos voksne. Hos børn og unge i alderen 4-16 år blev der hyppigere rapporteret om opkastning (meget almindelig, 11,2 %), agitation (almindelig, 3,4 %), humørsvingninger (almindelig, 2,1 %), affektlabilitet (almindelig, 1,7 %), aggression (almindelig, 8,2 %), unormal adfærd (almindelig, 5,6 %) og letargi (almindelig, 3,9 %) end i andre aldersgrupper eller i den samlede sikkerhedsprofil. Hos spædbørn og børn i alderen 1 måned til under 4 år blev der hyppigere rapporteret om irritabilitet (meget almindelig, 11,7 %) og koordinationsforstyrrelser (almindelig, 3,3 %) end i andre aldersgrupper eller i den samlede sikkerhedsprofil.

Levetiracetams kognitive og neuropsykologiske effekt hos børn i alderen 4-16 år med partielle anfald blev vurderet i et dobbeltblindt, placebokontrolleret pædiatrisk sikkerhedsstudie med non-inferiort design. Det blev konkluderet, at levetiracetam ikke adskilte sig (non-inferiort) fra placebo hvad angår ændring i forhold til baseline i score opnået i "Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite"- testen i per protokol-populationen. Resultater relateret til adfærds- og følelsesmæssig funktion indikerede en forværring af aggressiv adfærd hos patienter behandlet med levetiracetam, vurderet på en standardiseret og systematisk måde ved brug af et valideret værktøj (CBLC – Achenbach Child Behavior Checklist). Deltagere, som fik levetiracetam i det langvarige, åbne opfølgingsstudie, oplevede imidlertid generelt ikke nogen forværring af deres adfærds- og følelsesmæssige funktion; navnlig var graden af aggressiv adfærd ikke forværret i forhold til baseline.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Symptomer

Døsighed, agitation, aggression, nedsat bevidsthedsniveau, respirationshæmning og koma blev set ved overdosering med levetiracetam.

Behandling af overdosering

Der er ingen specifik antidot mod levetiracetam. Behandling af overdosering er symptomatisk og kan omfatte hæmodialyse. Effektiviteten ved dialyse ekstraktion er 60 % for levetiracetam og 74 % for den primære metabolit.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antiepileptika, andre antiepileptika. ATC -kode: N03AX14.

Det aktive stof, levetiracetam er et pyrrolidon derivat (S-enantiomer af D-ethyl-2-oxo-1-pyrrolidin acetamid), og er kemisk set ikke beslægtet med kendte antiepileptisk aktive stoffer.

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen for levetiracetam mangler stadig at blive fuldstændigt belyst. *In vitro*- og *in vivo*-studier tyder på, at levetiracetam ikke ændrer cellens basale egenskaber og normale neurotransmission.

In vitro-studier viser, at levetiracetam påvirker de intraneuronale Ca^{2+} niveauer ved delvis hæmning af N-type Ca^{2+} strømme og ved reduktion af frigivelsen af Ca^{2+} fra intraneuronale lagre. Desuden ophæver det delvist reduktionen i GABA- og glycin-medierede strømme induceret af zink og β -carboliner. Endvidere er det i *in vitro*-studier påvist, at levetiracetam binder sig til et specifikt sted i hjernevæv hos gnavere. Dette bindingssted er det synaptiske vesikel protein 2A, som formodes at være involveret i vesikelfusion og exocytose af neurotransmittere. Levetiracetam og beslægtede analoger udviser en rangordnet affinitet for binding til det synaptiske vesikelprotein 2A, som i den audiogene epilepsi-model på mus er korreleret til antikonvulsiv potens. Dette fund tyder på, at interaktionen mellem levetiracetam og det synaptiske vesikelprotein 2A ser ud til at bidrage til lægemidlets antiepileptiske virkningsmekanisme.

Farmakodynamisk virkning

Levetiracetam giver beskyttelse i en lang række dyreforsøgsmodeller med partielle og primært generaliserede anfald uden at udvise en pro-convulsiv virkning. Den primære metabolit er inaktiv. Hos mennesket har virkning ved tilstande med både partiel og generaliseret epilepsi (epileptiforme afladninger/fotoparoxysmal respons) bekræftet den brede spektrede farmakologiske profil af levetiracetam.

Klinisk virkning og sikkerhed

Tillægsbehandling af voksne, unge og børn over 4 år med partiel epilepsi med eller uden sekundær generalisering.

Levetiracetams virkning hos voksne er blevet demonstreret i 3 dobbeltblinde placebokontrollerede studier med hhv. 1.000 mg, 2.000 mg eller 3.000 mg/dag, fordelt på to doser, med en behandlingsvarighed på op til 18 uger. I en sammenfattende analyse var den procentdel af patienterne, som opnåede 50 % eller større reduktion fra baseline i frekvensen af partielle anfald pr. uge ved stabil dosis (12/14 uger), 27,7 %, 31,6 % og 41,3 % for patienter, som fik hhv. 1.000, 2.000 eller 3.000 mg levetiracetam, og 12,6 % for patienter, som fik placebo.

Pædiatrisk population

Levetiracetams virkning hos pædiatriske patienter (4-16 år) blev vist i et dobbeltblindt placebokontrolleret studie med 198 patienter og en behandlingsvarighed på 14 uger. I dette studie fik patienterne levetiracetam i en fast dosis på 60 mg/kg/dag (fordelt på to doser dagligt).

44,6 % af de patienter, som fik levetiracetam, og 19,6 % af de patienter, som fik placebo, havde 50 % eller større reduktion i frekvensen af partielle anfald pr. uge, i forhold til baseline. Ved fortsat langtidsbehandling var 11,4 % af patienterne anfaldsfrie i mindst 6 måneder, og 7,2 % var anfaldsfrie i mindst 1 år.

35 spædbørn under 1 år med partiel epilepsi har været eksponeret i placebokontrollerede kliniske studier, heraf var kun 13 yngre end 6 måneder.

Monoterapi behandling af patienter over 16 år med nyligt diagnosticeret partiel epilepsi med eller uden sekundær generalisering:

Levetiracetams virkning som monoterapi blev påvist i et dobbeltblindt, ækvivalensstudie med parallelle grupper med carbamazepin -depottabletter (CR) hos 576 patienter over 16 år med ny eller nylig diagnosticeret epilepsi. Patienterne skulle have uprovokerede partielle anfald eller have generaliserede tonisk-kloniske anfald. Patienterne blev randomiseret til carbamazepin CR 400-1.200 mg/dag eller levetiracetam 1.000-3.000 mg/dag, varigheden af behandlingen var op til 121 uger afhængigt af respons.

6 måneders anfaldsfrihed blev opnået hos 73,0 % af de patienter, som blev behandlet med levetiracetam og hos 72,8 % af de patienter, som blev behandlet med carbamazepin CR; den tilpassede absolutte forskel mellem behandlingerne var 0,2 % (95 % CI: -7,8 8,2). Mere end halvdelen af patienterne forblev anfaldsfrie i 12 måneder (hhv. 56,6 % på levetiracetam og 58,5 % på carbamazepin CR).

I et studie, som afspejlede klinisk praksis, kunne samtidig antiepileptisk medicin seponeres hos et afgrænset antal patienter, som responderede på levetiracetam som tillægsbehandling (36 voksne patienter ud af 69).

Tillægsbehandling af voksne og unge over 12 år med juvenil myoklon epilepsi med myoklone anfald: Levetiracetams virkning hos patienter over 12 år med idiopatisk generaliseret epilepsi med myoklone anfald i forskellige syndromer blev påvist i et dobbeltblindt, placebokontrolleret studie med en behandlingsvarighed på 16 uger. De fleste af patienterne havde juvenil myoklon epilepsi. I dette studie var levetiracetam-dosis 3.000 mg/dag fordelt på 2 doser. 58,3 % af de patienter, som fik levetiracetam, og 23,3 % af de patienter, som fik placebo, havde mindst 50 % reduktion i antal dage med myoklone anfald pr. uge. Ved fortsat langtidsbehandling var 28,6 % af patienterne fri for myoklone anfald i mindst 6 måneder, og 21,0 % var fri for myoklone anfald i mindst 1 år.

Tillægsbehandling af voksne og unge fra 12 år med idiopatisk generaliseret epilepsi med primært generaliserede tonisk-kloniske anfald:

Levetiracetams virkning blev påvist i et 24-ugers dobbeltblindt, placebokontrolleret studie, som omfattede voksne og unge samt et begrænset antal børn med idiopatisk generaliseret epilepsi med primært generaliserede tonisk-kloniske anfald (PGTC) i forskellige syndromer (juvenil myoklon epilepsi, juvenil absence epilepsi, børne absence epilepsi eller epilepsi med Grand Mal anfald ved opvågning). I dette studie var levetiracetam-dosis 3.000 mg/dag for voksne og unge og 60 mg/kg/dag for børn, fordelt på 2 doser.

72,2 % af de patienter, som blev behandlet med levetiracetam, og 45,2 % af de patienter, som fik placebo, havde 50 % eller større reduktion i frekvensen af PGTC anfald pr. uge. Ved fortsat langtidsbehandling var 47,4 % af patienterne fri for tonisk-kloniske anfald i mindst 6 måneder og 31,5 % var fri for tonisk-kloniske anfald i mindst 1 år.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Den farmakokinetiske profil er blevet karakteriseret efter oral administration. En enkelt dosis på 1.500 mg levetiracetam fortyndet i 100 ml af en kompatibel fortyndingsvæske og infunderet intravenøst i løbet af 15 minutter er bioækvivalent med 1.500 mg levetiracetam til oral indtagelse, givet som tre 500 mg tabletter.

Intravenøs administration af doser på op til 4.000 mg fortyndet i 100 ml 0,9 % natriumchlorid infunderet over 15 minutter og doser op til 2.500 mg fortyndet i 100 ml 0,9 % natriumchlorid infunderet over 5 minutter blev evalueret. De farmakokinetiske og sikkerhedsprofiler har ikke identificeret nogen sikkerhedsproblemer.

Levetiracetam er en højt opløselig og permeabel substans. Den farmakokinetiske profil er lineær med lille intra- og inter-individuel variation. Der ses ikke ændringer i clearance efter gentagen administration. Den tidsafhængige farmakokinetiske profil af levetiracetam blev også bekræftet efter 1.500 mg intravenøs infusion i 4 dage med dosering to gange dagligt.

Der er ikke tegn på nogen relevante variationer med hensyn til køn, race eller cirkadian rytme. Den farmakokinetiske profil er sammenlignelig hos raske forsøgspersoner og hos patienter med epilepsi.

Voksne og unge

Distribution

Maksimal plasmakoncentration (C_{max}) observeret hos 17 forsøgspersoner efter en intravenøs enkelt dosis på 1.500 mg infunderet i løbet af 15 minutter og var 51 ± 19 mikrogram/ml (aritmetisk gennemsnit \pm standardafvigelse).

Der foreligger ingen data vedrørende vævsfordeling hos mennesker.

Hverken levetiracetam eller dens primære metabolit er signifikant bundne til plasmaproteiner (< 10 %).

Fordelingsvolumen for levetiracetam er ca. 0,5 til 0,7 l/kg, en værdi der ligger tæt på den totale vandfase.

Biotransformation

Levetiracetam metaboliseres ikke i udtalt grad hos mennesker. Den vigtigste metaboliseringsvej (24 % af dosis) er enzymatisk hydrolyse af acetamid-gruppen. Dannelse af den primære metabolit, ucb L057 er ikke afhængig af lever cytochrom P₄₅₀ isoformer. Hydrolyse af acetamidgruppen var målelig i en lang række væv inklusive blodceller. Metabolitten ucb LO57 er farmakologisk inaktiv.

To mindre metabolitter blev også identificeret. En blev opnået ved hydroxylering af pyrrolidonringen (1,6 % af dosis) og den anden ved åbning af pyrrolidonringen (0,9 % af dosis). Andre uidentificerede komponenter udgjorde kun 0,6 % af dosis.

In vivo blev der ikke påvist enantiomerisk omlejring hverken af levetiracetam eller dets primære metabolit.

In vitro-studier viste, at levetiracetam og dets primære metabolit ikke hæmmer de vigtigste human lever cytochrom P₄₅₀ isoformer (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 1A2), glucuronyltransferase (UGT1A1 og UGT1A6) og epoxid hydroxylase aktiviteter. Desuden påvirker levetiracetam ikke *in vitro* -glukuronidering af valproatsyre.

Levetiracetam havde lille eller ingen effekt på CYP1A2, SULT1E1 eller UGT1A 1 i kulturer af humane hepatocytter. Levetiracetam forårsagede let induktion af CYP2B6 og CYP3A4. *In vitro* -data og *in vivo* -interaktionsdata med orale antikonceptionsmidler, digoxin og warfarin viste, at der ikke kan forventes signifikant enzyminduktion *in vivo*. Derfor er interaktion mellem levetiracetam og andre lægemidler eller *vice versa* ikke sandsynlig.

Elimination

Halveringstiden for levetiracetam hos voksne var 7 ± 1 timer og påvirkedes hverken af dosis, administrationsvej eller gentagen dosering. Den gennemsnitlige totale clearance var 0,96 ml/min/kg.

Hovedparten blev udskilt *via* urinen, gennemsnitligt 95 % af dosis (ca. 93 % af dosis var udskilt inden for 48 timer). Udskillelse *via* fæces omfattede kun 0,3 % af dosis. Den akkumulerede urinudskillelse af levetiracetam og dets primære metabolit var inden for de første 48 timer henholdsvis 66 % og 24 % af dosis.

Renal udskillelse af levetiracetam og ucb L057 er henholdsvis 0,6 og 4,2 ml/min/kg, hvilket tyder på at levetiracetam udskilles ved hjælp af glomerulær filtration og efterfølgende tubulær reabsorption og at

den primære metabolit også udskilles ved hjælp af aktiv tubulær sekretion som tillæg til glomerulær filtration. Elimination af levetiracetam er korreleret til kreatininclearance.

Ældre mennesker

Hos ældre er halveringstiden øget med ca. 40 % (10 til 11 timer). Dette er relateret til nedsat nyrefunktion hos denne population (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Den tilsyneladende clearance af levetiracetam og dets primære metabolit fra kroppen er korreleret til kreatininclearance. Hos patienter med moderat og udtalt nyrefunktionsnedsættelse anbefales det derfor at justere daglig vedligeholdelsesdosis af levetiracetam i forhold til kreatininclearance (se pkt. 4.2).

Hos voksne patienter i anurisk slutstadium af nyresygdom var halveringstiden henholdsvis ca. 25 og 3,1 timer mellem og under dialyseperioderne.

Den fraktionelle eliminering af levetiracetam var 51 % under et typisk 4-timers dialyseforløb.

Nedsat leverfunktion

Hos personer med let og moderat leverfunktionsnedsættelse fandtes der ikke nogen relevant ændring af levetiracetamclearance. Hos de fleste personer med svært nedsat leverfunktion var levetiracetamclearance nedsat med mere end 50 % på grund af samtidig nyrefunktionsnedsættelse (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Børn (4 til 12 år)

Farmakokinetikken hos pædiatriske patienter er ikke undersøgt efter intravenøs administration. Baseret på levetiracetams farmakokinetiske egenskaber tyder det imidlertid på, at farmakokinetikken hos voksne efter intravenøs administration og farmakokinetikken hos børn efter oral administration, at eksponeringen for levetiracetam (AUC) er den samme hos pædiatriske patienter fra 4 til 12 år efter intravenøs og oral administration.

Efter indgivelse af en enkelt oral dosis (20 mg/kg) til børn (6 til 12 år) med epilepsi, var halveringstiden for levetiracetam 6,0 timer. Den tilsyneladende vægtjusterede clearance var ca. 30 % højere end hos voksne med epilepsi.

Efter gentagen oral dosering (20 til 60 mg/kg/dag) til epileptiske børn (4-12 år) blev levetiracetam hurtigt absorberet. Peak-plasmakoncentration blev observeret 0,5 til 1,0 timer efter dosering. Lineær og dosisproportional stigning blev observeret for peak -plasmakoncentrationer og arealet under kurven (AUC). Elimineringshalveringstiden var tilnærmelsesvis 5 timer. Den tilsyneladende clearance fra kroppen var 1,1 ml/min/kg.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet og karcinogenicitet.

Leverændringer er ikke observeret i kliniske undersøgelser, men er set hos rotter og i mindre udstrækning hos mus ved eksponeringsniveauer, der svarer til eksponeringsniveauet hos mennesker. Leverændringerne er af mulig klinisk relevans og tyder på et adaptivt respons såsom vægtøgning, centrilobulær hypertrofi, fedtinfiltration og forhøjede leverenzymmer i plasma.

Der blev ikke observeret bivirkninger på fertilitet eller reproduktionsevne hos han- og hunrotter ved doser på op til 1.800 mg/kg/dag (6 x MRHD på basis af mg/m² eller eksponeringsbasis) i forældre og F1-afkom.

Der blev udført to embryo-føtale udviklingsforsøg (EFD) med 400, 1.200 og 3.600 mg/kg/dag i rotter. Kun i ét af de to embryo-føtale udviklingsforsøg med 3.600 mg/kg/dag var der et lille fald i fostervægt forbundet med en marginal forøgelse af skeletale ændringer/mindre anomalier. Der var ingen effekt på embryomortaliteten og ingen øget forekomst af misdannelser. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) var 3.600 mg/kg/dag for drægtige hunrotter (12 x MRHD (Maximum Recommended Human Dose) på basis af mg/m²) og 1.200 mg/kg/dag for fostre.

Der blev udført fire embryo-føtale udviklingsforsøg med doser på 200, 600, 800, 1.200 og 1.800 mg/kg/dag i kaniner. Dosisniveauet på 1.800 mg/kg/dag inducerede markant maternel toksicitet og et fald i fostervægt associeret med en øget forekomst af fostre med kardiovaskulære/skeletale anomalier. NOAEL var < 200 mg/kg/dag for hunnerne og 200 mg/kg/dag for fostrene (svarende til MRHD på basis af mg/m²).

Der blev udført et peri- og postnatalt udviklingsforsøg med doser af levetiracetam på 70, 350 og 1.800 mg/kg/dag i rotter. NOAEL var \geq 1.800 mg/kg/dag for F0-hunnerne samt for overlevelse, vækst og udvikling af F1-afkom indtil ophør af diegivning (6 x MRHD på basis af mg/m²).

Neonatale og juvenile dyreforsøg med rotter og hunde demonstrerede, at der med doser op til 1.800 mg/kg/dag (6-17 x MRHD på basis af mg/m²) ikke var uønskede virkninger på standardudvikling og modningsmålepunkter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumacetattrihydrat
Eddikesyre
Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Kemisk og fysisk stabilitet under brug af det fortyndede produkt opbevaret i PVC beholdere er blevet påvist i 24 timer ved 30 °C og ved 2-8 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks, medmindre fortyndingsmetoden udelukker risiko for mikrobiel kontaminering. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold, brugerens ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

For opbevaringsbetingelser for det fortyndede lægemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

5 ml hætteglas (type I) med brombutyl overtrukne gummipropper og en aluminium flip-off forsegling.

Hver pakning indeholder 10 eller 25 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Se nedenstående tabel for anbefalet forberedelse og administration af Levetiracetam Hospira koncentrat til infusionsvæske, opløsning, for at opnå en samlet daglig dosis på 500 mg, 1.000 mg, 2.000 mg eller 3.000 mg fordelt på to doser.

Forberedelse og administration af Levetiracetam Hospira koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Dosis	Udtrækningsvolumen	Volumen af fortyndingsvæsken	Infusionstid	Antal indgivelser dagligt	Samlet daglig dosis
250 mg	2.5 ml (halvdelen af 5 ml hætteglas)	100 ml	15 minutter	To gange dagligt	500 mg/dag
500 mg	5 ml (et 5 ml hætteglas)	100 ml	15 minutter	To gange dagligt	1.000 mg/da g
1.000 mg	10 ml (to 5 ml hætteglas)	100 ml	15 minutter	To gange dagligt	2.000 mg/da g
1.500 mg	15 ml (tre 5 ml hætteglas)	100 ml	15 minutter	To gange dagligt	3.000 mg/da g

Lægemidlet er kun til enkeltdosisbrug, ubrugt opløsning skal destrueres.

Levetiracetam koncentrat til infusionsvæske, opløsning, er fundet fysisk kompatibelt og kemisk stabilt, når det blandes med følgende fortyndingsvæsker:

- Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning
- Ringerlaktat injektionsvæske, opløsning
- Glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning

Præparater med uklarhed og misfarvning bør ikke anvendes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/889/001
EU/1/13/889/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 8. januar 2014

Dato for seneste fornyelse: 20. november 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

12/2019

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.