

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Levetiracetam Jubilant 250 mg filmdragerade tabletter

Levetiracetam Jubilant 500 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 250 mg levetiracetam.

Varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg levetiracetam.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Levetiracetam Jubilant 250 mg filmdragerade tabletter är blåa, avlånga filmdragerade tabletter, med en brytskåra på ena sidan och präglade med ”250” på andra sidan av tabletten.

Levetiracetam Jubilant 500 mg filmdragerade tabletter är gula, avlånga filmdragerade tabletter, med en brytskåra på ena sidan och präglade med ”500” på andra sidan av tabletten.

Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Levetiracetam Jubilant 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 administreringssätt

Läkaren bör förskriva den bäst lämpade läkemedelsformen, förpackningsstorleken och styrkan utifrån vikt och dos. För doser under 250 mg och till patienter som inte kan svälja tabletter skall en oral lösning användas.

Dosering

Monoterapi för vuxna och ungdomar från 16 år

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

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

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

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

Särskilda patientgrupper

Äldre (65 år och äldre)

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

Nedsatt njurfunktion

Den dagliga dosen måste justeras individuellt med hänsyn till njurfunktion.

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

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

Därefter justeras CLcr för kroppens ytareal (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/1.73m ²)	Dos och frekvens
Normal	> 80	500 till 1500 mg två gånger per dag
Lätt	50-79	500 till 1000 mg två gånger per dag
Måttlig	30-49	250 till 750 mg två gånger per dag
Svår	< 30	250 till 500 mg två gånger per dag
Patienter med njursjukdom i slutstadiet som genomgår dialys (1)	-	500 till 1000 mg en gång per dag (2)

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

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

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

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

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

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

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

Grupp	Kreatinin-clearance (ml/min/1.73m ²)	Dos och frekvens (1)	
		Spädbarn 1 månad till yngre än 6 månader	Spädbarn 6 till 23 månader, barn och ungdomar som väger mindre än 50 kg
Normal	> 80	7 till 21 mg/kg (0,07 till 0,21 ml/kg) två gånger per dag	10 till 30 mg/kg (0,10 till 0,30 ml/kg) två gånger per dag
Lätt	50-79	7 till 14 mg/kg (0,07 till 0,14 ml/kg) två gånger per dag	10 till 20 mg/kg (0,10 till 0,20 ml/kg) två gånger per dag
Måttlig	30-49	3,5 till 10,5 mg/kg (0,035 till 0,105 ml/kg) två gånger per dag	5 till 15 mg/kg (0,05 till 0,15 ml/kg) två gånger per dag
Svår	< 30	3,5 till 7 mg/kg (0,035 till 0,07 ml/kg) två gånger per dag	5 till 10 mg/kg (0,05 till 0,10 ml/kg) två gånger per dag
Patienter med njursjukdom i slutstadiet som genomgår dialys	--	7 till 14 mg/kg (0,07 till 0,14 ml/kg) en gång per dag (2) (4)	10 till 20 mg/kg (0,10 till 0,20 ml/kg) en gång per dag (3) (5)

- (1) en oral lösning bör användas för doser under 250 mg och till patienter som inte kan svälja tabletter.
- (2) 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) som initialdos rekommenderas på behandlingens första dag med levetiracetam.
- (3) 15 mg/kg (0,15 ml/kg) som initialdos rekommenderas på behandlingens första dag med levetiracetam.
- (4) Efter dialys rekommenderas en tilläggsdos om 3,5 till 7 mg/kg (0,035 till 0,07 ml/kg).
- (5) Efter dialys rekommenderas en tilläggsdos om 5 till 10 mg/kg (0,05 till 0,10 ml/kg).

Nedsatt leverfunktion

Det behövs ingen dosjustering hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion kan kreatininclearance ge en underskattning av njurinsufficiensen.

Därför rekommenderas en 50%:ig reduktion av den dagliga dosen när kreatininclearance är <60 ml/min/1,73 m².

Pediatrisk population

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

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

Monoterapi

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

Data saknas.

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

En oral lösning är den beredningsform som bör användas till spädbarn och barn under 6 år.

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

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

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

Dosrekommendationer för spädbarn från 6 månader, barn och ungdomar:

Vikt	Startdos:	Maxdos:
	10 mg/kg två gånger dagligen	30 mg/kg två gånger dagligen
6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0,6 ml) två gånger dagligen	180 mg (1,8 ml) två gånger dagligen
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 ml) två gånger dagligen	300 mg (3 ml) två gånger dagligen
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 ml) två gånger dagligen	450 mg (4,5 ml) två gånger dagligen
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) två gånger dagligen	600 mg (6 ml) två gånger dagligen
25 kg	250 mg två gånger dagligen	750 mg två gånger dagligen
Från 50 kg ⁽²⁾	500 mg två gånger dagligen	1500 mg två gånger dagligen

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

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

Tilläggsterapi 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 tabletterna måste intas peroralt och sväljas med tillräcklig mängd vätska och kan tas med eller utan föda. Den dagliga dosen delas upp på två lika stora doser.

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

Avslutande av behandling

I överensstämmelse med aktuell klinisk praxis rekommenderas att när behandling med Levetiracetam Jubilant ska avbrytas bör detta ske gradvis (t ex till vuxna och ungdomar som väger mer än 50 kg: minskning 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).

Nedsatt njurfunktion

Administrering av Levetiracetam Jubilant 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).

Själv mord

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

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

Pediatrisk population

Levetiracetam Jubilant tabletter är inte anpassade för behandling av spädbarn och barn yngre än 6 år.

Tillgängliga data på barn tyder inte på någon påverkan på tillväxt och pubertet. Långtidseffekter på inläring, intelligens, tillväxt, endokrina funktioner, pubertet och förmåga att få barn är fortfarande okända hos barn. Effekt och säkerhet med levetiracetam har inte utvärderats genomgripande för spädbarn med epilepsi yngre än 1 år. Endast 35 spädbarn yngre än 1 år med partiella anfall har exponerats i kliniska studier varav endast 13 var <6 månader.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antiepileptika

Data från kliniska studier före marknadsföring genomförda på vuxna indikerar att Levetiracetam Jubilant inte påverkar andra antiepileptikas serumkoncentrationer (fenytoin, karbamazepin, valproatsyra, fenobarbital, lamotrigin, gabapentin och primidon) och att dessa antiepileptika inte påverkar Levetiracetam Jubilants farmakokinetik.

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

En retrospektiv utvärdering av farmakokinetiska interaktioner hos barn och ungdomar med epilepsi (4 till 17 år) bekräftade att tilläggsbehandling med oralt administrerad levetiracetam inte påverkade serumkoncentrationer vid steady state av samtidigt administrerad karbamazepin och valproat. Data

tydde dock på ett 20% högre clearance av levetiracetam hos barn som tar enzyminducerande 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. Det är troligt att andra läkemedel som utsöndras via aktiv tubulär sekretion också kan reducera renal utsöndring av metaboliten. Levetiracetams effekt på probenecid har inte studerats och levetiracetams effekt på andra aktivt utsöndrade läkemedel, t ex NSAIDs, sulfonamider och metotrexat, är okänd.

Perorala preventivmedel och andra farmakokinetiska interaktioner

Levetiracetam 1000 mg dagligen påverkade inte farmakokinetiken hos perorala preventivmedel (etinyl-estradiol 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.

Antacida

Det finns inga data beträffande antacidas påverkan på levetiracetams absorption.

Laxermedel

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

Föda och alkohol

Levetiracetams absorptionsgrad ändrades inte av föda, men absorptionshastigheten minskade något. Det finns inga data rörande interaktion mellan levetiracetam och alkohol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Resultatet från fler än 1 000 kvinnor, som exponerats för levetiracetam som monoterapi under den första trimestern, har dokumenterats efter marknads godkännandet i flera prospektiva registerstudier på graviditeter. Sammantaget tyder dessa data inte på någon betydande ökning av risken för allvarliga medfödda missbildningar, även om en teratogen risk inte helt kan uteslutas. Samtidig behandling med flera antiepileptika är förenad med högre risk för medfödda missbildningar än monoterapi och monoterapi ska därför övervägas. Djurstudier har visat reproduktiv toxicitet (se avsnitt 5.3).

Levetiracetam Jubilant rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel om det inte är klinisk nödvändigt. Som med andra antiepileptika kan fysiologiska förändringar under graviditet påverka levetiracetamkoncentrationen. Minskad levetiracetam-koncentration i plasma har observerats under graviditet.

Denna minskning är mer uttalad under tredje trimestern (upp till 60% av utgångsvärdet före graviditet). Lämplig klinisk behandling ska säkerställas för gravida kvinnor som behandlas med levetiracetam. Avbrytande av behandling med antiepileptika kan förvärra sjukdomen, vilket kan vara skadligt för modern och fostret.

Amning

Levetiracetam utsöndras i human bröstmjolk. Därför rekommenderas inte amning.

Om levetiracetam-behandling är nödvändig under amning, ska nyttan/risken med behandling dock vägas mot vikten av amning.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen nedan baseras på den sammanlagda säkerhetsanalysen av placebokontrollerade kliniska studier avseende alla indikationer, med totalt 3416 patienter behandlade med levetiracetam. Dessa data är kompletterade med användning av levetiracetam i öppna fortsättningsstudier samt med erfarenhet efter marknadsföring. De oftast rapporterade biverkningarna var nasofaryngit, somnolens, huvudvärk, utmattning och yrsel. Levetiracetams säkerhetsprofil är i allmänhet densamma i alla åldersgrupper (vuxna och pediatrika patienter) och för alla godkända 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. Frekvensen 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 $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta: ($< 1/10\ 000$);

MedDRA organklass	Frekvens			
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Infektioner och infestationer	Nasofaryngit			Infektion
Blodet och lymfsystemet			Trombocytopeni, leukopeni	Pancytopeni, neutropeni, agranulocytos
Immunsystemet				Läkemedelsutlösta utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Metabolism och nutrition		Anorexi	Viktninskning, viktökning	Hyponatremi

Psykiska störningar		Depression, fientlighet/aggression, ångest, insomni, nervositet/irritabilitet	självordsförsök, självmordstankar, psykotisk störning, onormalt uppförande, hallucination, ilska, förvirring, panikattack, emotionell labilitet/humörsvägningar, agitation	Självord, personlighetsstörningar, onormalt tänkande
Centrala och perifera nervsystemet	Somnolens, huvudvärk	Konvulsion, balansrubning, yrsel, letargi, tremor	Amnesi, försämring av minnet, onormal koordination/ataxi, parestesi, störning i uppmärksamheten	Koreoatetos, dyskinesi, hyperkinesi
<u>Ögon</u>			Diplopi, dimsyn	
Öron och balansorgan		Vertigo		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta		
Magtarmkanalen		Buksmärta, diarré, dyspepsi, kräkningar, illamående		Pankreatit
Lever och gallvägar			Onormalt leverfunktionstest	Leversvikt, hepatit
Hud och subkutan vävnad		Utslag	Alopeci, eksem, klåda,	Toxisk epidermal nekrolis, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Muskelsvaghet, myalgi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Asteni/utmattning		

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer			Skada	
--	--	--	-------	--

Beskrivning av utvalda biverkningar

Risken för anorexi är högre när topiramat administreras samtidigt med levetiracetam.

I flera fall av alopeci sågs återhämtning när Levetiracetam Jubilant sattes ut.

Benmärgssuppression identifierades i några av fallen av pancytopeni.

Pediatrik population

Hos patienter i åldern 1 månad till yngre än 4 år har totalt 190 patienter behandlats med levetiracetam i placebokontrollerade studier och öppna fortsättningsstudier. Sextio (60) av dessa patienter behandlades med levetiracetam i placebokontrollerade studier. Hos patienter i åldern 4-16 år har totalt 645 patienter behandlats med levetiracetam i placebokontrollerade studier och öppna fortsättningsstudier. 233 av dessa patienter behandlades med levetiracetam i placebokontrollerade studier. I båda dessa åldersgrupper är data kompletterade med erfarenhet av levetiracetamanvändning efter marknadsföringen.

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

I en dubbelblind, placebokontrollerad pediatrik säkerhetsstudie med ”non-inferiority”-design har kognitiva och neuropsykologiska effekter av levetiracetam utvärderats hos barn 4-16 år med partiella anfall. Man kom fram till att levetiracetam inte skilde sig (var ”non-inferior”) från placebo när det gällde förändring från baslinjen beträffande poäng i Leiter-R Attention och Memory, Memory Screen Composite i per protokoll-populationen. Resultat relaterade till beteende och känslfunktioner tydde på en försämring hos levetiracetam-behandlade patienter avseende aggressiva beteenden mätt på ett standardiserat och systematiskt sätt genom användning av ett validerat verktyg (CBCL – Achenbach Child Behaviour Checklist).

Emellertid upplevde patienter som tog levetiracetam i den uppföljande, öppna, långtidsstudien ingen försämring, i genomsnitt, av sina beteenden eller känslfunktioner; specifikt var mätningar av aggressivt beteende inte sämre än utgångsvärdet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 13 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdoser

Symtom

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

Hantering av överdosering

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

Verkningsmekanism

Verkningsmekanismen för levetiracetam är ännu inte helt klarlagd, men den förefaller vara annorlunda än verkningsmekanismerna hos andra antiepileptiska läkemedel. *In vitro*- och *in vivo*-experiment tyder på att levetiracetam inte påverkar cellernas basala egenskaper eller normal neurotransmission.

In vitro-studier visar att levetiracetam påverkar intraneuronala Ca^{2+} -nivåer genom partiell hämning av Ca^{2+} -strömmar av N-typ och genom att reducera frisläppandet av Ca^{2+} från intraneuronala lager.

Dessutom upphäver levetiracetam delvis reduktionen av GABA- och glycin-medierade strömmar inducerad av zink och b-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.

Farmakodynamisk effekt

Levetiracetam visar anfallsskydd i ett brett urval av djurmodeller av partiella och primärt generaliserade anfall utan att ha pro-konvulsiv effekt. Den primära metaboliten är inaktiv.

Hos människa har en aktivitet i både partiella och generaliserade epileptiska tillstånd (epileptiform urladdning/fotoparoxysmal respons) bekräftat den breda farmakologiska profilen hos levetiracetam.

Klinisk effekt och säkerhet

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

Effekten av levetiracetam hos vuxna har visats i tre dubbelblinda, placebokontrollerade studier med dagliga doser på 1000 mg, 2000 mg eller 3000 mg, administrerade som två separata doser, med en behandlingsduration på upp till 18 veckor. I en poolad analys var procentandelen av patienterna som uppnådde en minskning på 50% eller mer från baslinjen av frekvensen av partiella anfall per vecka vid en stadigvarande dos (12/14 veckor) 27,7%, 31,6% respektive 41,3% av patienterna som behandlades med 1000, 2000 respektive 3000 mg levetiracetam och 12,6% av patienterna i placebogruppen.

Pediatrisk population

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

Hos pediatrika patienter (1 månad till yngre än 4 år) fastställdes effekten av levetiracetam i en dubbelblind, placebokontrollerad studie som inkluderade 116 patienter och med en behandlingsvarighet om 5 dagar. I denna studie erhöll patienterna 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg eller 50 mg/kg som dagliga doser av oral lösning baserat på deras ålderstitrerings-schema. En dos om 20 mg/kg/dag som titrerades till 40 mg/kg/dag för spädbarn från 1 månad till yngre än 6 månader och en dos om 25 mg/kg/dag som titrerades till 50 mg/kg/dag för spädbarn och barn från 6 månader till yngre än 4 år användes i denna studie. Den totala dagliga dosen delades upp på 2 administreringar per dag.

Det primära effektmåttet var responsfrekvensen (andelen patienter i % med $\geq 50\%$ 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 placebogruppern 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.

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

Effekt av levetiracetam som monoterapi har visats i en dubbelblind, parallellgrupps-, ”noninferiority”-jämförande studie med en depotberedning av karbamazepin hos 576 patienter som var 16 år eller äldre och som hade nydiagnosticerad epilepsi. Patienterna hade uppvisat provocerade partiella anfall eller enbart generaliserade tonisk-kloniska anfall. Patienterna randomiserades till en depotberedning av karbamazepin 400-1200 mg/dag eller levetiracetam 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 placebogruppern fick en minskning av antalet dagar med myokloniska anfall per vecka på minst 50%. Vid fortsatt långtidsbehandling var 28,6% av patienterna fria från myokloniska anfall under minst 6 månader och 21,0% var fria från myokloniska anfall under minst 1 år.

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

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

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

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

Vuxna och ungdomar

Absorption

Levetiracetam absorberas snabbt efter peroral administrering. Peroral absolut biotillgänglighet är nära 100%. Maximal plasmakoncentration (C_{max}) nås 1,3 timmar efter intag. Steady-state nås efter två dagar vid administrering 2 gånger per dag. Maximal koncentration (C_{max}) är vanligtvis 31 och 43 µg/ml efter 1000 mg som engångsdos resp. 1000 mg två gånger per dag.

Absorptionsgraden är oberoende av dos och ändras inte av föda.

Distribution

Det finns inga data beträffande vävnadsdistribution hos människa.

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

Metabolism

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

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

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

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

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

Elimination

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

Den huvudsakliga utsöndringen var via urin, vilken i genomsnitt stod för 95% av dosen (ca 93% av dosen var utsöndrad inom 48 timmar). Utsöndring via *faeces* stod för endast 0,3% av dosen.

Den kumulativa urinutsöndringen av levetiracetam och dess primära metabolit stod för 66% respektive 24% av dosen under de första 48 timmarna.

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

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

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

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

Barn (4 till 12 år)

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

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

Spädbarn och barn (1 månad till 4 år)

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

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data visade ingen speciell risk för människor baserat på gängse studier av farmakologisk säkerhet, genotoxicitet och carcinogenicitet.

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

Inga oönskade effekter på fertiliteten observerades hos han- eller honrättor vid doser upp till 1800 mg/kg/dag (6 gånger den maximala rekommenderade humana dosen [MRHD] på basis av mg/m² eller exponering) hos föräldrar eller F1-generationen.

Två utvecklingsstudier på embryo/foster (embryo-fetal development (EFD) studies) utfördes på rättor vid 400, 1200 och 3600 mg/kg/dag. Vid 3600 mg/kg/dag visades i endast den ena av de 2 Fdstudierna en liten minskning i fostervikt som förknippades med en marginell ökning i skelettvariation/mindre anomalier. Ingen effekt sågs på embryodödlighet och ingen ökning i incidensen av missbildningar. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) var 3600 mg/kg/dag för dräktiga honrättor (12 gånger MRHD på mg/m²-basis) och 1200 mg/kg/dag för foster.

Fyra utvecklingsstudier på embryo/foster utfördes på kaniner med doser om 200, 600, 800, 1200 och 1800 mg/kg/dag. Dosnivån 1800 mg/kg/dag medförde en markant maternell toxicitet och en minskning i fostervikt förknippad med en ökning i incidensen av foster med kardiovaskulära anomalier/skelettanomalier. NOAEL var <200 mg/kg/dag för mödrarna och 200 mg/kg/dag för fostren (likvärdigt med MRHD på mg/m²-basis).

En peri-och postnatal utvecklingsstudie utfördes på rättor med levetiracetamdoser om 70, 350 och 1800 mg/kg/dag. NOAEL var ≥1800 mg/kg/dag för F0-honorna och för överlevnad, tillväxt och utveckling av F1-avkomman fram till avvänjning (6 gånger MRHD på mg/m²-basis).

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

Miljöriskbedömning

Användning av Levetiracetam Jubilant i enlighet med produktinformationen resulterar troligen inte i en oacceptabel miljöpåverkan (se avsnitt 6.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Levetiracetam Jubilant 250 mg filmdragerade tabletter

Kärna:

Povidon

Kroskarmellosnatrium

Makrogol 6000

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Magnesiumstearat

Filmdragering (Opadry II Blue 85F20694):

Polyvinylalkohol delvis hydrolyserad

Titandioxid (E171)

Makrogol 3350

Talk

Indigokarmin (E132)

Levetiracetam Jubilant 500 mg filmdragerade tabletter

Kärna:

Povidon

Kroskarmellosnatrium

Makrogol 6000

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Magnesiumstearat

Filmdragering (Opadry II Yellow 85F32004):

Polyvinylalkohol delvis hydrolyserad

Titandioxid (E171)

Makrogol 3350

Talk

Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Levetiracetam Jubilant 250 mg filmdragerade tabletter är förpackade i blisterförpackningar av aluminium/PVC/Aclar, i förpackningsstorlekarna 20, 30, 50, 60, 100 och 200 filmdragerade tabletter.

Levetiracetam Jubilant 500 mg filmdragerade tabletter är förpackade i blisterförpackningar av aluminium/PVC/Aclar, i förpackningsstorlekarna 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 och 200 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Jubilant Pharmaceuticals nv
Axxes Business Park – Guldensporenpark 22 – Block C
B-9820 Merelbeke
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

250 mg: 45561
500 mg: 45562

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2012-03-22

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2014-11-12