

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Levetiracetam Stragen 5 mg/ml infusionsvätska, lösning

Levetiracetam Stragen 10 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller 5 mg levetiracetam.

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

Varje ml innehåller 10 mg levetiracetam.

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

Hjälpämne med känd effekt:

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

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös till ljus gul lösning,

pH-värde: 5,3 – 6,0

Osmolalitet (mOsmol/Kg): 270–330

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Levetiracetam Stragen är indicerat som tilläggsbehandling

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandling med Levetiracetam Stragen kan påbörjas med antingen intravenös eller oral administrering. Övergång till eller från oral till intravenös administrering kan göras direkt utan titrering. Den totala dagliga dosen och administreringsfrekvensen bör bibehållas.

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 sättas 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 1 500 mg två gånger dagligen beroende på klinisk respons och tolerabilitet. Dosjustering kan ske med ökning och minskning om 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 4 års ålder

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

Behandlingstid

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

Avslutande av behandling

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

Särskilda patientgrupper

Äldre (65 år och äldre)

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

Nedsatt njurfunktion

Den dagliga dosen måste justeras individuellt med hänsyn till njurfunktion.

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

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

$$72 \times \text{serumkreatinin (mg/dl)}$$

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

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

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

Grupp	Kreatininclearance (ml/min/1,73 m ²)	Dos och frekvens
Normal	≥ 80	500 till 1 500 mg två gånger per dag
Lätt	50-79	500 till 1 000 mg två gånger per dag
Måttlig	30-49	250 till 750 mg två gånger per dag
Svår	< 30	250 till 500 mg två gånger per dag
Patienter med njursjukdom i slutstadiet som genomgår dialys ⁽¹⁾	-	500 till 1 000 mg en gång per dag ⁽²⁾

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

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

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

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

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

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

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

	Grupp	Kreatinin-clearance (ml/min/1,73m ²)	Dos och frekvens
			Barn från 4 år och ungdomar som väger mindre än 50 kg
5 mg/ml	Normal	≥ 80	10 till 30 mg/kg (2 till 6 ml/kg) två gånger per dag
10 mg/ml			10 till 30 mg/kg (1 till 3 ml/kg) två gånger per dag
5 mg/ml	Lätt	50-79	10 till 20 mg/kg (2 till 4 ml/kg) två gånger per dag
10 mg/ml			10 till 20 mg/kg (1 till 2 ml/kg) två gånger per dag
5 mg/ml	Måttlig	30-49	5 till 15 mg/kg (1 till 3 ml/kg) två gånger per dag

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

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

⁽²⁾ Efter dialys rekommenderas en tilläggsdos om 5 till 10 mg/kg.

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

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

Monoterapi

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

Data saknas.

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.

Tilläggsterapi för barn (4 till 11 år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger mindre än 50 kg

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

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

Dos för barn som väger 50 kg eller mer är densamma som för 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.

Dosrekommendationer för barn och ungdomar:

Vikt	Startdos:	Maxdos:
	10 mg/kg två gånger dagligen	30 mg/kg två gånger dagligen
15 kg ⁽¹⁾	150 mg två gånger dagligen	450 mg två gånger dagligen
20 kg ⁽¹⁾	200 mg två gånger dagligen	600 mg två gånger dagligen
25 kg	250 mg två gånger dagligen	750 mg två gånger dagligen
Från 50 kg ⁽²⁾	500 mg två gånger dagligen	1 500 mg två gånger dagligen

- ⁽¹⁾ Barn som väger 25 kg eller mindre bör helst starta behandlingen med oral lösning.
- ⁽²⁾ Dos till barn och ungdomar som väger 50 kg eller mer är densamma som till vuxna.

Tilläggsterapi för spädbarn och barn yngre än 4 år

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

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

Administreringssätt

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

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Nedsatt njurfunktion

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

Akut njurskada

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

Cytopenier

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

Självvmord

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

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

Onormalt och aggressivt uppförande

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

Försämring av anfall

Liksom med andra typer av antiepileptika kan levetiracetam i sällsynta fall förvärra anfallsfrekvensen eller 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.

Brist på effekt eller försämring av anfall har till exempel rapporterats hos patienter med epilepsi förknippad med mutationer på spänningsstyrda natriumkanalers alfa-8-subenhet (SCN8A).

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.

Pediatrisk population

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

Hjälpämnen:

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antiepileptika

Data från kliniska studier före marknadsföring genomförda på vuxna indikerar att levetiracetam inte påverkar serumkoncentrationer av andra befintliga antiepileptika (fenytoin, karbamazepin, valproatsyra, fenobarbital, lamotrigin, gabapentin och primidon) och att dessa antiepileptika inte påverkar levetiracetams farmakokinetik.

Liksom hos vuxna finns inga belägg för kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner hos 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 antiepileptika. Dosjusteringar krävs inte.

Probenecid

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

Metotrexat

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

Perorala preventivmedel och andra farmakokinetiska interaktioner

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

Alkohol

Det finns inga data rörande interaktion mellan levetiracetam och alkohol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

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

Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor, som exponerats för levetiracetam som monoterapi (över 1 800, där exponeringen skedde under den 1:a trimestern hos över 1 500 av dem), har dokumenterats efter marknads godkännandet och tyder inte på någon ökning av risken för allvarliga medfödda missbildningar. Det finns begränsad evidens tillgänglig för den neurologiska utvecklingen hos barn som exponerats för levetiracetam monoterapi *in utero*. Data från två observationella populationsbaserade registerstudier som genomförts i stort sett i samma dataset från de nordiska länderna och som omfattade mer än 1000 barn födda av kvinnor med epilepsi som prenatalt exponerats för levetiracetam monoterapi tyder inte på någon ökad risk för autismspektrumtillstånd eller intellektuell funktionsnedsättning jämfört med barn födda av kvinnor med epilepsi som inte exponerats för ett antiepileptiskt läkemedel *in utero*. Den genomsnittliga uppföljningstiden för barn i levetiracetamgruppen var kortare än för gruppen av barn som inte exponerats för något antiepileptiskt läkemedel (t.ex. 4,4 år jämfört med 6,8 år i en av studierna).

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

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

Amning

Levetiracetam utsöndras i human bröstmjolk. Därför rekommenderas inte amning. Om levetiracetambehandling är nödvändig under amning, ska nyttan/risken med behandling dock vägas mot vikten av amning.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Lista över biverkningar

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

<u>MedDRA organklass</u>	<u>Frekvens</u>				
	<u>Mycket</u>	<u>Vanliga</u>	<u>Mindre</u>	<u>Sällsynta</u>	<u>Mycket</u>
<u>Infektioner och infestationer</u>	Nasofaryngit			Infektion	
<u>Blodet och lymfsystemet</u>			Trombocytopeni, leukopeni	Pancytopeni Neutropeni Agranulocytos	
<u>Immunsystemet</u>				Läkemedelsutlösad utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) ⁽¹⁾ , hypersensitivitet (inklusive angioödem	

<u>MedDRA organklass</u>	<u>Frekvens</u>				
	<u>Mycket</u>	<u>Vanliga</u>	<u>Mindre</u>	<u>Sällsynta</u>	<u>Mycket</u>
<u>Metabolism och nutrition</u>		Anorexi	Viktminskning , viktökning	Hyponatremi	
<u>Psykiska störningar</u>		Depression, fientlighet/aggression, ångest, insomni, nervositet/irritabilitet	Självmodersförsök, självmordstankar, psykotisk störning, onormalt uppförande, hallucination, ilska, förvirring, panikattack, emotionell labilitet/humör-svängningar, agitation	Självmoder, personlighetstörningar, onormalt tänkande, delirium	Tvångssyndrom ⁽²⁾
<u>Centrala och perifera nervsystemet</u>	Somnolens, huvudvärk	Konvulsion, balansrubbning, yrsel, letargi, tremor	Amnesi, försämring av minnet, onormal koordination/ataksi, parestesi, störning i uppmärksamheten	Koreoatetos, dyskinesi, hyperkinesi, gångrubbning, encefalopati, försämring av anfall, malignt neuroleptikasyndrom ⁽³⁾	
<u>Ögon</u>			Diplopi, dimsyn		
<u>Öron och balansorgan</u>		Vertigo			
<u>Hjärtat</u>				Förlängt QT-intervall på EKG	
<u>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</u>		Hosta			
<u>Magtarmkanalen</u>		Buksmärtor, diarré, dyspepsi, kräkningar, illamående		Pankreatit	
<u>Lever och gallvägar</u>			Onormalt leverfunktionst	Leversvikt, hepatit	

MedDRA organklass	Frekvens				
	Mycket	Vanliga	Mindre	Sällsynta	Mycket
<u>Hud och subkutan vävnad</u>		Utslag	Alopeeci, eksem, klåda,	Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, erythema	
<u>Muskuloskeletala systemet och bindväv</u>			Muskelsvaghet , myalgi	Rabdomyolys och förhöjt kreatinfosfokinaser i blodet ⁽³⁾	
<u>Njurar och urinvägar</u>				Akut njurskada	
<u>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</u>		Asteni/utmattning			
<u>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</u>			Skada		

⁽¹⁾ Se Beskrivning av utvalda biverkningar.

⁽²⁾ Mycket sällsynta fall där tvångssyndrom (OCD) utvecklats hos patienter med underliggande anamnes av OCD eller psykisk störning har observerats vid övervakning efter godkännande för försäljning.

⁽³⁾ Prevalensen är signifikant högre hos japanska patienter jämfört med hos icke-japanska patienter.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Överkänslighetsreaktioner som påverkar flera organ

Överkänslighetsreaktioner som påverkar flera organ (även kallade DRESS, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) har rapporterats i sällsynta fall hos patienter som behandlats med levetiracetam. Kliniska manifestationer kan utvecklas 2 till 8 veckor efter påbörjad behandling. Dessa reaktioner varierar i uttryck, men orsakar vanligtvis feber, utslag, ansiktssvullnad, lymfadenopati, hematologiska avvikelser och kan vara förknippade med påverkan i olika organsystem, främst lever. Vid misstanke om överkänslighetsreaktion i flera organ ska levetiracetam sättas ut.

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

I flera fall av alopeci sågs återhämtning när levetiracetam sattes ut.

Benmargssuppression identifierades i några av fallen av pancytopeni.

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

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 (60) av dessa patienter behandlades med levetiracetam i placebokontrollerade studier. Hos patienter i åldern 4–16 år har totalt 645 patienter behandlats med levetiracetam i placebokontrollerade studier och öppna fortsättningsstudier.

233 av dessa patienter behandlades med levetiracetam i placebokontrollerade studier. I båda dessa åldersgrupper är data kompletterade med erfarenhet av levetiracetamanvändning efter marknadsföringen.

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

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala

<http://www.lakemedelsverket.se>

4.9 Överdoser

Symtom

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

Hantering av överdosering

Det finns ingen specifik antidot mot levetiracetam. Behandling av en överdos är 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-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 reducera frisläppandet av Ca^{2+} från intraneuronala lager. Dessutom upphäver levetiracetam delvis reduktionen av GABA- och glycin-medierade strömmar inducerad av zink och β -karboliner. Vidare har levetiracetam i *in vitro*-studier visats binda till ett specifikt bindningsställe i hjärnvävnad hos gnagare. Detta bindningsställe är det synaptiska vesikelproteinet 2A, som förmodas vara involverat i vesikelfusion och exocytos av neurotransmittorer. Levetiracetam och besläktade analoger visar en rangordning av affinitet för bindning till det synaptiska vesikelproteinet 2A som korrelerar till styrkan av deras anfallsskydd i den audiogena epilepsimodellen hos mus. Detta fynd tyder på att interaktionen mellan levetiracetam och det synaptiska vesikelproteinet 2A verkar bidra till läkemedlets antiepileptiska verkningsmekanism.

Farmakodynamiska effekter

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

Effekten av levetiracetam hos vuxna har visats i tre dubbelblinda, placebokontrollerade studier med dagliga doser på 1000 mg, 2000 mg eller 3000 mg, administrerade som två separata doser, med en behandlingsduration på upp till 18 veckor. I en poolad analys var procentandelen av patienterna som uppnådde en minskning på 50 % eller mer från baslinjen av frekvensen av partiella anfall per vecka vid en stadigvarande dos (12/14 veckor) 27,7 %, 31,6 % respektive 41,3 % av patienterna som behandlades med 1 000, 2 000 respektive 3 000 mg levetiracetam och 12,6 % av patienterna i placebogruppen.

Pediatrisk population

Hos pediatrika patienter (4 till 16 år) fastställdes effekten av levetiracetam i en dubbelblind, placebokontrollerad 14-veckors studie som inkluderade 198 patienter. I studien erhöll patienterna en fast dos av levetiracetam, 60 mg/kg/dag, (administrerad som två doser per dag).

44,6 % av patienterna som behandlades med levetiracetam och 19,6 % av patienterna i placebogruppen fick en minskning av frekvensen av partiella anfall per vecka med 50 % eller mer från baslinjen. Vid fortsatt långtidsbehandling var 11,4 % av patienterna anfallsfria under minst 6 månader och 7,2 % var anfallsfria under minst 1 år.

35 spädbarn yngre än 1 år med partiella anfall har exponerats i placebokontrollerade kliniska studier varav endast 13 var <6 månader.

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

Effekt av levetiracetam som monoterapi har visats i en dubbelblind, parallellgrupps-, "non-inferiority"-, jämförande studie med en depotberedning av karbamazepin hos 576 patienter som var 16 år eller äldre och som hade nydiagnosticerad epilepsi. Patienterna hade uppvisat oprovocerade partiella anfall eller enbart generaliserade tonisk-kloniska anfall. Patienterna randomiserades till en depotberedning av karbamazepin 400–1 200 mg/dag eller levetiracetam 1 000–3 000 mg/dag och behandlingsperioden var upp till 121 veckor beroende på behandlingssvaret.

Sex månaders anfallsfrihet uppnåddes hos 73,0 % av patienterna som behandlades med levetiracetam och hos 72,8 % av patienterna som behandlades med en depotberedning av karbamazepin; den justerade absoluta skillnaden mellan behandlingarna var 0,2 % (95 % konfidensintervall: -7,8 8,2). Mer än hälften av patienterna förblev anfallsfria i 12 månader (56,6 % respektive 58,5 % för patienter behandlade med levetiracetam respektive en depotberedning av karbamazepin).

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

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

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

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

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

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

Effekten av levetiracetam fastställdes i en 24-veckors dubbelblind, placebokontrollerad studie som inkluderade vuxna, ungdomar och ett begränsat antal barn med idiopatisk generaliserad epilepsi med primärt generaliserade tonisk-kloniska (PGTC) anfall i olika syndrom (juvenil myoklonisk epilepsi, juvenil absensepilepsi, absensepilepsi hos barn eller epilepsi med grand mal-anfall vid uppvaknandet). I denna studie var doserna av levetiracetam 3 000 mg/dag för vuxna och ungdomar respektive 60 mg/kg/dag för barn, administrerade som två separata doser.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

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

Levetiracetam är en lättlöslig och permeabel förening. Den farmakokinetiska profilen är linjär med låg intra-

och inter-individuell variabilitet. Clearance ändras inte efter upprepad administrering. Levetiracetams tidsberoende farmakokinetikprofil bekräftades också efter intravenös infusion av 1 500 mg under 4 dagar med dosering två gånger dagligen.

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

Vuxna och ungdomar

Distribution

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

Det finns inga data beträffande vävnadsdistribution hos människa.

Varken levetiracetam eller dess primära metabolit är signifikant bundet till plasmaproteiner (<10 %).

Levetiracetams distributionsvolym är ca. 0,5 till 0,7 l/kg, ett värde som ligger nära den totala kroppsvattenvolymen.

Metabolism

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

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

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

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

I odlade humana hepatocyter hade levetiracetam liten eller ingen effekt på CYP1A2, SUL1E1 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 Stragen interagerar med andra läkemedel eller *vice versa*.

Eliminering

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

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

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

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

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

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

Barn (4 till 12 år)

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

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

Två utvecklingsstudier på embryo/foster (embryo-fetal development (EFD) studies) utfördes på råttor vid 400, 1 200 och 3 600 mg/kg/dag. Vid 3 600 mg/kg/dag visades i endast den ena av de 2 EFD-studierna en liten minskning i fostervikt som förknippades med en marginell ökning i skelettvariation/mindre anomalier. Ingen effekt sågs på embryodödlighet och ingen ökning i incidensen av missbildningar. NOAEL (No Observed

Adverse Effect Level) var 3 600 mg/kg/dag för dräktiga honråttor (12 gånger MRHD på mg/m²-basis) och 1 200 mg/kg/dag för foster.

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

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

Studier på neonatala och juvenila råttor och hundar visade att det inte fanns några negativa effekter i någon av standardmätpunkterna för utveckling och mognad vid doser upp till 1 800 mg/kg/dag (6-17 gånger MRHD på mg/m²-basis).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

natriumacetat-trihydrat,
natriumklorid
koncentrerad ättiksyra
vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

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

Portarna är tillverkade i PP/EVA.

Förpackningsstorlek: 10 påsar/kartong

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Stragen Nordic A/S
Industrivej 24F,
DK-3550 Slangerup
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg/ml: 48641
10 mg/ml: 48642

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2014-01-23/2018-11-19

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-06-12