****

**20. december 2023**

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Kevesy, infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

 28573

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Kevesy

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml indeholder 5 mg levetiracetam.

Hver pose på 100 ml indeholder 500 mg levetiracetam.

Hver ml indeholder 10 mg levetiracetam.

Hver pose på 100 ml indeholder 1.000 mg levetiracetam.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Kevesy 5 mg/ml: Hver ml indeholder 3,50 mg natrium.

Kevesy 10 mg/ml: Hver ml indeholder 3,23 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Infusionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs til lys gul opløsning.

pH: 5.3 – 6.0

Osmolaritet (mOsmol/kg): 270 - 330

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Kevesy er indiceret som monoterapi i behandlingen af partielle anfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne og unge fra 16-årsalderen med nyligt diagnosticeret epilepsi.

Kevesy er indiceret som supplerende behandling

* til behandlingen af partielle anfald med eller uden sekundær generalisering hos voksne, unge og børn fra 4-årsalderen med epilepsi.
* til behandlingen af myoklone anfald hos voksne og unge fra 12 -årsalderen med juvenil myoklon epilepsi.
* til behandlingen af primære generaliserede tonisk-kloniske anfald hos voksne og unge fra 12 -årsalderen med idiopatisk generaliseret epilepsi.

Kevesy er et alternativ for patienter, når peroral indgift midlertidigt ikke er mulig.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

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

*Partielt udløste anfald*

Den anbefalede dosering ved monoterapi (fra 16 år) og tillægsbehandling er den samme; som beskrevet nedenfor.

*Alle indikationer*

*Voksne (≥18 år) og unge (12 til 17 år), som vejer 50 kg eller derover*

Den indledende dosis er 500 mg to gange daglig. Denne dosis kan startes på behandlingens første dag. Der kan imidlertid gives en lavere initialdosis på 250 mg to gange dagligt baseret på lægens vurdering af anfaldsreduktion i forhold til potentielle bivirkninger. Dette kan øges til 500 mg to gange dagligt efter to uger.

Afhængigt af den kliniske respons og tolerabilitet kan den daglige dosis øges op til 1.500 mg to gange daglig. Dosisændringer kan foretages med forøgelser eller reduktioner på 250 mg eller 500 mg to gange daglig hver anden eller hver fjerde uge.

*Unge (12 til 17 år), som vejer under 50 kg, og børn over 4 år*

Lægen bør ordinere den mest hensigtsmæssige lægemiddelform, pakningsstørrelse og styrke afhængigt af alder, vægt og dosis. Se afsnittet Pædiatrisk population for dosisjusteringer baseret på vægt.

Behandlingsvarighed

Der er ingen erfaring med intravenøs administration 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 daglig hver anden til fjerde uge; til børn og unge, som vejer under 50 kg: Dosis bør ikke reduceres med mere end 10 mg/kg to gange daglig hver anden uge).

Særlige populationer

*Ældre (65 år og derover)*

Dosisjustering anbefales til ældre patienter med kompromitteret nyrefunktion (se

"Nedsat nyrefunktion" nedenfor).

*Nedsat nyrefunktion*

Den daglige dosis skal justeres individuelt i forhold til nyrefunktionen.

Dosis til voksne skal justeres som angivet i nedenstående tabel. For at anvende denne doseringstabel er det nødvendigt at beregne patientens kreatininclearance (CLcr) i ml/min. Til 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:

 [140-alder (år)] x vægt (kg)

CLcr (ml/min) = ----------------------------------------- (x 0,85 for kvinder)

 72 x serum-kreatinin (mg/dl)

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

 CLcr (ml/min)

CLcr (ml/min/1,73 m2) = ---------------------------- x 1,73

 Personens BSA (m2)

Dosisjustering til voksne og unge patienter, der vejer mere end 50 kg, med nedsat nyrefunktion:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Gruppe | Kreatininclearance(ml/min/1,73 m2) | Dosis og hyppighed |
| Normal | ≥ 80 | 500 til 1.500 mg to gange daglig |
| Let | 50-79 | 500 til 1.000 mg to gange daglig |
| Moderat | 30-49 | 250 til 750 mg to gange daglig |
| Svær | < 30 | 250 til 500 mg to gange daglig |
| Patienter i slutstadiet af nyresygdom, som er i dialyse (1) | - | 500 til 1.000 mg en gang daglig (2) |

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

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

Til børn med nedsat nyrefunktion skal levetiracetam-dosis justeres i forhold til nyrefunktionen, da levetiracetam clearance 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):

 Højde (cm) x ks

CLcr (ml/min/1,73 m2) = ------------------------------------

 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 patienter, der vejer mindre end 50 kg, med nedsat nyrefunktion:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Gruppe | Kreatinin­clearance(ml/min/1,73m2) | Dosis og hyppighed |
|  | Børn over 4 år og unge, som vejer mindre end 50 kg50 kg |
| 5 mg/ml | Normal | ≥ 80 | 10 til 30 mg/kg (2 til 6 ml/kg) to gange daglig |
| 10 mg/ml |  |  | 10 til 30 mg/kg (1 til 3 ml/kg) to gange daglig |
| 5 mg/ml | Let | 50-79 | 10 til 20 mg/kg (2 til 4 ml/kg) to gange daglig |
| 10 mg/ml |  |  | 10 til 20 mg/kg (1 til 2 ml/kg) to gange daglig |
| 5 mg/ml | Moderat | 30-49 | 5 til 15 mg/kg (1 til 3 ml/kg) to gange daglig |
| 10 mg/ml |  |  | 5 til 15 mg/kg (0,5 til 1,5 ml/kg) to gange daglig |
| 5 mg/ml | Svær | < 30 | 5 til 10 mg/kg (1 til 2 ml/kg) to gange daglig |
| 10 mg/ml |  |  | 5 til 10 mg/kg (0,5 til 1 ml/kg) to gange daglig |
| 5 mg/ml | Patienter i slutstadiet af nyresygdom, som er i dialyse |  | 10 til 20 mg/kg (2 til 4 ml/kg) en gang daglig (1) (2) |
| 10 mg/ml |  |  | 10 til 20 mg/kg (1 til 2 ml/kg) en gang daglig (1) (2) |

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

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

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Til patienter med svær 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 monoterapibehandling til børn og unge under 16 år er ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data.

*Unge (16 og 17 år), som vejer 50 kg eller mere, og som for nyligt har fået stillet diagnosen epilepsi med partielt udløste anfald med eller uden sekundær generalisering.*

Se ovenstående afsnit om *voksne (≥18 år) og unge (12 til 17 år), som vejer 50 kg eller mere.*

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

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

Afhængigt af klinisk respons og tolerabilitet kan dosis øges til højst 30 mg/kg to gange daglig. Dosisændringer bør ikke overskride øgninger eller reduktioner på 10 mg/kg to gange daglig hver anden uge. Den laveste effektive dosis bør anvendes til alle indikationer.

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

Se ovenstående afsnit om *voksne (≥18 år) og unge (12 til 17 år), som vejer 50 kg eller mere.*

Dosisanbefalinger til børn og unge:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Vægt | Startdosis:10 mg/kg to gange daglig | Maksimal dosis:30 mg/kg to gange daglig |
| 15 kg(1) | 150 mg to gange daglig | 450 mg to gange daglig |
| 20 kg(1) | 200 mg to gange daglig | 600 mg to gange daglig |
| 25 kg | 250 mg to gange daglig | 750 mg to gange daglig |
| Fra 50 kg(2) | 500 mg to gange daglig | 1500 mg to gange daglig |

(1) Børn på 25 kg eller derunder bør starte behandlingen med en oral opløsning.

(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 til spædbørn og børn under 4 år er ikke fastslået.

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

Administration

Kevesy er kun til intravenøs brug. Opløsningen, som er klar til brug, er kun til engangsbrug. Den behøver ikke at blive yderligere fortyndet og bør indgives intravenøst som en 15-minutters intravenøs infusion.

**Bemærk**

Koncentrationen afviger fra andre produkter med indhold af levetiracetam til intravenøs brug.

Lægemidler med udfældninger eller misfarvning bør ikke bruges.

**4.3 Kontraindikationer**

 Overfølsomhed over for det aktive stof, 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 flad 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).

Selvmord

Selvmord, 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 at kontakte en læge, hvis der opstår tegn på depression og/eller selvmordstanker eller -adfærd.

Unormal og aggressiv adfærd

Levetiracetam kan forårsage psykotiske symptomer og unormal adfærd, inklusive irritabilitet og aggressivitet. Patienter, der behandles med levetiracetam, bør overvåges for udvikling af psykiatriske tegn, der tyder på væsentlige humør- og/eller personlighedsændringer. Hvis sådan adfærd bemærkes, bør justering eller gradvis seponering af behandlingen overvejes. Hvis seponering overvejes, se pkt. 4.2.

Forværring af krampeanfald

Som med andre typer af antiepileptika, kan levetiracetam i sjældne tilfælde forværre krampeanfaldshyppighed eller -sværhedsgrad. Denne paradoksale effekt blev overvejende rapporteret inden for den første måned efter påbegyndelse af behandling med levetiracetam eller dosisoptrapning, og var reversibel ved seponering af lægemidlet eller dosisreduktion. Patienterne bør rådes til at konsultere deres læge øjeblikkeligt i tilfælde af forværring af epilepsi.

Forlænget QT-interval på elektrokardiogram

Der er blevet observeret sjældne tilfælde af forlænget QT-interval på EKG under overvågning efter markedsføringen. Levetiracetam skal anvendes med forsigtighed hos patienter med forlænget QTc-interval, hos patienter, der samtidig behandles med lægemidler, der påvirker QTc-intervallet, eller hos patienter med relevant forudeksisterende hjertesygdom eller elektrolytforstyrrelser.

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.

Hjælpestoffer:

Kevesy 5 mg/ml indeholder 3,50 mg natrium pr. ml, svarende til 17,5% af den af WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse på 2 g natrium for en voksen.

Kevesy 10 mg/ml indeholder 3,23 mg natrium pr. ml, svarende til 16,15% af den af WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse på 2 g natrium for en voksen.

**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, valproatsyre, 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 indgivet carbamazepin og valproat. Data tydede imidlertid på en 20 % højere levetiracetamclearance hos børn, som fik enzymeinducerende antiepileptika. Dosisjustering er ikke nødvendig.

Probenecid

Det er påvist, at probenecid (500 mg fire gange daglig), 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. Niveauet 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 daglig påvirker ikke farmakokinetikken af orale kontraceptiva (ethinylestradiol og levonorgestrel); endokrine parametre (luteiniserende hormon og progesteron) blev ikke ændret. Levetiracetam 2.000 mg daglig påvirkede ikke farmakokinetikken af digoxin og warfarin; prothrombin-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**

Kvinder i den fertile alder

Der bør gives medicinsk specialistrådgivning til kvinder i den fertile alder. Behandling med levetiracetam bør revurderes, når en kvinde planlægger at blive gravid. Som med alle typer antiepileptikum 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, så foretrækkes monoterapi, 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 på neuroudvikling hos børn udsat for Kevesy monoterapi in utero. De nuværende epidemiologiske undersøgelser (med ca. 100 børn) tyder imidlertid ikke på øget risiko for neuroudviklingsmæssige 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.

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 tredje trimester (op to 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 brystmælk. 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 kliniske data. Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Levetiracetam påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Da den individuelle følsomhed kan være forskellig, kan nogle patienter opleve døsighed 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. Patienterne 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

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. De hyppigst rapporterede bivirkninger var nasofaryngitis, døsighed, hovedpine, træthed og svimmelhed. 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 intravenøs anvendelse af levetiracetam, og da perorale og intravenøse formuleringer er bioækvivalente, vil sikkerhedsoplysningerne om intravenøs indgivelse af levetiracetam være baseret på peroral anvendelse af levetiracetam.

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 alvorloghed og deres hyppighed er defineret på følgende måde: meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100); sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000) og meget sjælden (<1/10.000).

|  |  |
| --- | --- |
| Systemorganklasse (MedDRA-terminologi) | Hyppighed |
| Meget almindelig | Almindelig | Ikke almindelig | Sjælden |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Nasofaryn-gitis |  |  | Infektion |
| Blod- og lymfesystem |  |  | Trombocytopeni, leukopeni | Pancytopeni, neutropeniAgranulocytose |
| Immunsystemet |  |  |  | Medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer(DRESS) Hypersensitivitet (inklusive angioødem og anafylaksi) |
| Metabolisme og ernæring |  | Anoreksi | Vægttab,vægtøgning | Hyponatriæmi  |
| Psykiske forstyrrelser |  | Depression, fjendtlighed/ aggression, angst, søvnløshed,nervøsitet/irritabili-tet | Selvmordsforsøg,selvmordstanker, psykose,unormal adfærd,hallucinationer, vrede, konfusion, panikanfald, affektabilitet/humør­svingninger, agitation | Selvmord, personligheds­forstyrrelse, abnorm tankegang, delirium |
| Nervesystemet | Døsighed, hovedpine | Konvulsioner, balanceforstyrrel-ser, svimmelhed, letargi, tremor | Amnesi, hukom­melsessvækkelse, koordinations­forstyrrelser/ataksi, paræstesi, opmærksom­hedsforstyrrelser | Koreatetose,dyskinesi, hyperkinesi, gangforstyrrelse,encefalopati,forværredekrampeanfald neuroleptisk, malignt syndrom\* |
| Øjne |  |  | Diplopi, sløret syn |  |
| Øre og labyrint |  | Vertigo |  |  |
| Hjerte |  |  |  | QT-forlængelse på elektro- kardiogram |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  | Hoste |  |  |
| Mave-tarm-kanalen |  | Abdominalsmerter, diarré, dyspepsi, opkastning, kvalme |  | Pankreatitis |
| Lever og galdeveje |  |  | Unormale leverfunktionsprøver | Leverinsuffici-ens, hepatitis |
| Hud og subkutane væv |  | Udslæt | Alopeci, eksem,pruritus | Toksisk epider-mal nekrolyse, Stevens-Johnson's syn-drom, erythema multiforme |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  |  | Muskelsvækkelse, myalgi | Rabdomyolyse og forhøjet indhold af kreatinkinase i blodet\* |
| Nyre og urinveje |  |  |  | Akut nyreskade |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |  | Asteni/træthed |  |  |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer |  |  | Skader ved uheld |  |

\* Prævalensen er signifikant højere hos patienter af japansk afstamning i forhold til patienter af ikke-japansk afstamning.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Risikoen for anoreksi er større, når levetiracetam indgives samtidig med topiramat .

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

Knoglemarvssuppression blev identificeret i nogle af tilfældene af pancytopeni.

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. Tres (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 pædiatriske 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 aldersgrupper 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 til 16 år blev der hyppigere indberettet 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 indberettet 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 til 16 år med partielle anfald blev vurderet i et dobbeltblindt, placebokontrolleret pædiatrisk sikkerhedsstudie med non-inferiørt design. Det blev konkluderet, at levetiracetam ikke adskilte sig (non-inferiørt) 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, som blev behandlet med levetiracetam, vurderet på en standardiseret og systematisk måde ved brug af et valideret værktøj (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist).

Deltagere, som fik levetiracetam i det langvarige, åbne opfølgningsstudie, 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. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://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 intet specifikt 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.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiepileptika, andre antiepileptika.

 ATC-kode: N 03 AX 14.

Det aktive stof levetiracetam er et pyrrolidon-derivativ (S-enantiomer af α-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*-eksperimenter tyder på, at levetiracetam ikke ændrer cellens basale egenskaber og normale neurotransmission.

*In vitro*-studier viser, at levetiracetam påvirker de intraneuronale Ca2+-niveauer ved delvis hæmning af N-type Ca2+-strømme og ved reduktion af frigivelsen af Ca2+ fra intraneuronale lagre. Desuden ophæver det delvist reduktionerne i GABA- og glycin-medierede strømme, induceret af zink og β-carboliner. Endvidere blev det i *in vitro*-forsøg påvist, at levetiracetam bindes til et specifikt sted i hjernevæv hos gnavere. Dette bindingssted er det synaptiske vesikelprotein 2A, som formodes at være involveret i vesikelfusion og eksocytose 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 bidrager 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-konvulsiv virkning. Den primære metabolit er inaktiv.

Hos mennesket har virkning ved tilstande med både partiel og generaliseret epilepsi (epileptiforme afladninger/fotoparoxysmal respons) bekræftet den bredspektrede farmakologiske profil af levetiracetam.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Tillægsbehandling af voksne, unge og børn over 4 år med epilepsi med partielle anfald og 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 opdelte 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 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 til 16 år) blev påvist 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 daglig). 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. 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 et placebokontrolleret klinisk studie, heraf var kun 13 yngre end 6 måneder.

*Monoterapibehandling 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 nyligt diagnosticeret epilepsi. Patienterne skulle kun 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, 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 eller 60 mg/kg/dag for børn, fordelt på 2 opdelte doser.

72,2 % af de patienter, som fik levetiracetam, og 45,2 % af de patienter, som fik placebo, havde 50 % eller større reduktion i frekvensen af primært generaliserede tonisk-kloniske 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 har været karakteriseret efter oral administration. En enkeltdosis 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 indtaget oralt, givet som tre 500 mg tabletter.

Den intravenøse administration af doser op til 4.000 mg fortyndet i 100 ml af 0,9 % natriumchlorid infunderet i løbet af 15 minutter og doser op til 2.500 mg fortyndet i 100 ml 0,9 % natriumchlorid infunderet i løbet af 5 minutter blev evalueret. Farmakokinetik og sikkerhedsprofiler identificerede ingen 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 dosering. Levetiracetam i den tidsuafhængige farmakokinetiske profil blev også bekræftet efter 1.500 mg intravenøs infusion i 4 dage med dosering 2 gange daglig.

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

**Voksne og unge**

Fordeling

Maksimal plasmakoncentration (Cmax) observeret hos 17 forsøgspersoner efter en intravenøs enkeltdosis på 1.500 mg infunderet i løbet af 15 minutter var 51 ± 19 µg/ml (aritmetisk middelværdi ± standardafvigelse).

Der foreligger ingen data vedrørende vævsfordeling hos mennesker.

Hverken levetiracetam eller den primære metabolit bindes i signifikant grad 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 levercytokrom P450-isoformer. Hydrolyse af acetamidgruppen var målelig i en lang række væv, herunder blodceller. Metabolitten ucb L057 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 cytokrom 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 kun lidt eller ingen effekt på CYP1A2, SULT1E1 eller UGT1A1 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 viser, at der ikke kan forventes nogen signifikant enzyminduktion in vivo. Derfor er interaktion mellem Kevesy og andre lægemidler eller *vice versa* ikke sandsynlig.

Elimination

Plasmahalveringstiden hos voksne var 7±1 timer og påvirkedes hverken af dosis, administrationsvej eller gentagen dosering. Den gennemsnitlige helkrops-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**

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 både levetiracetam og dets primære metabolit fra kroppen er korreleret til kreatininclearance. Hos patienter med moderat og udtalt nyrefunktionsnedsættelse anbefales det derfor at justere den daglige vedligeholdelsesdosis af Kevesy 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 svær 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 farmakokinetikken hos voksne efter intravenøs administration og farmakokinetikken hos børn efter oral administration imidlertid på, at eksponeringen af levetiracetam (AUC) er den samme hos pædiatriske patienter fra 4 til 12 år efter intravenøs og oral administration.

Efter indgivelse af en enkel oral dosis (20 mg/kg) til børn med epilepsi (6 til 12 år) 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 til 12 år) blev levetiracetam hurtigt absorberet. Maksimal plasmakoncentration blev observeret 0,5 til 1,0 timer efter dosering. Lineær og dosisproportionale stigninger blev observeret for maksimale plasmakoncentrationer og AUC. Elimineringshalveringstiden var ca. 5 timer. Den tilsyneladende clearance fra kroppen var 1,1 ml/min/kg.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet og potentielt karcinogent.

Bivirkninger er ikke blevet observeret i kliniske studier, men er set hos rotter og i mindre udstrækning hos mus ved eksponeringsniveauer, der svarer til eksponeringsniveauet hos mennesker, og med mulig klinisk relevans var leverændringer, som tyder på en adaptiv respons såsom vægtøgning, centrilobulær hypertrofi, fedtinfiltration og forhøjede leverenzymer 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 (x 6 MRHD på basis af mg/m2 eller eksponeringsbasis) hos 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 embryo-mortaliteten og ingen øget forekomst af malformationer. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level: niveau uden observeret negativ effekt) var 3.600 mg/kg/dag for drægtige hunrotter (x 12 the MRHD (Maximum Recommended Human Dose: Maksimal anbefalet dosis til mennesker) 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 samt 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 udviklingsstudie med levetiracetam-doser på 70, 350 og 1.800 mg/kg/dag i rotter. NOAEL var ≥ 1.800 mg/kg/dag for F0-hunnerne samt for overlevelse, vækst og udvikling af F1-afkom indtil ophør af diegivning (x 6 MRHD på bais af mg/m2).

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumacetattrihydrat

Natriumchlorid

Koncentreret eddikesyre

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

 Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør præparatet anvendes omgående. Hvis det ikke anvendes omgående, er opbevaringstid og opbevaringsbetingelser før anvendelse brugerens eget ansvar og vil normalt ikke være mere end 24 timer ved 2-8 °C.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

100 ml pose med dobbelt port med yderpose af aluminium.

Posen er lavet af polyolefin-film med flere lag og er udstyret med to administrationsslangeporte, injektionsport og en afvridningsport med lukkelåg.

Slangeportene er fremstillet af PP/EVA-materiale.

Pakningsstørrelser: 10 poser/karton.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Dette lægemiddel er kun til enkeltdosisbrug; ubrugt opløsning skal destrueres.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Stragen Nordic A/S

Helsingørsgade 8C

3400 Hillerød

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 5 mg/ml: 51657

 10 mg/ml: 51658

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 18. december 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 20. december 2023