

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levetiracetam Sandoz 100 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 100 mg levetiracetam
Elke injectieflacon van 5 ml bevat 500 mg levetiracetam

Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon bevat 19,1 mg natrium.
Een ml concentraat bevat 3,82 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Helder, kleurloos concentraat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Levetiracetam Sandoz is geïndiceerd in monotherapie bij de behandeling van aanvallen van partiële epilepsie met of zonder secundaire generalisering bij volwassenen en adolescenten vanaf 16 jaar met een nieuw gediagnosticeerde epilepsie.

Levetiracetam Sandoz is geïndiceerd als add-ontherapie

- bij de behandeling van aanvallen van partiële epilepsie met of zonder secundaire generalisering bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf de leeftijd van 4 jaar met epilepsie
- bij de behandeling van myoclonische aanvallen bij volwassenen en adolescenten vanaf de leeftijd van 12 jaar met juveniele myoclonische epilepsie
- bij de behandeling van primair gegeneraliseerde tonisch-clonische epilepsieaanvallen bij volwassenen en adolescenten vanaf de leeftijd van 12 jaar met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie.

Levetiracetam Sandoz is een alternatief voor patiënten als orale toediening tijdelijk niet mogelijk is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De behandeling met Levetiracetam Sandoz kan worden gestart met intraveneuze of orale toediening. Omschakeling naar of van orale naar intraveneuze toediening kan zonder titreren direct plaatsvinden. De totale dagelijkse dosis en toedieningsfrequentie dienen te worden gehandhaafd.

Partieel beginnende epilepsieaanvallen

De aanbevolen dosis in monotherapie (vanaf 16 jaar) en adjuvante therapie is dezelfde; zie hieronder.

Alle indicaties

Volwassenen (≥ 18 jaar) en adolescenten (12 tot 17 jaar) met een gewicht van 50 kg of meer

De initiële therapeutische dosering is 500 mg tweemaal per dag. Die dosering kan worden gestart op de eerste dag van de behandeling. Een lagere begindosis van 250 mg tweemaal daags kan echter worden gegeven op basis van de beoordeling door de arts van vermindering van de aanvallen in vergelijking met mogelijke bijwerkingen. Deze dosis kan worden verhoogd tot 500 mg tweemaal daags na twee weken.

Afhankelijk van de klinische respons en de tolerantie kan de dagdosering worden verhoogd tot 1.500 mg tweemaal per dag. De dosering kan om de twee tot vier weken worden verhoogd of verlaagd met 250 mg of 500 mg tweemaal per dag.

Adolescenten (12 tot 17 jaar) die minder dan 50 kg wegen, en kinderen vanaf 4 jaar

De arts moet de meest geschikte farmaceutische vorm, presentatie en sterkte voorschrijven op basis van gewicht, leeftijd en dosis. Zie de rubriek *Pediatrische patiënten* voor dosisaanpassingen op basis van het gewicht.

Duur van de behandeling

Er is geen ervaring met intraveneuze toediening van levetiracetam gedurende een langere periode dan 4 dagen.

Stopzetting

Het wordt aanbevolen de dosering geleidelijk af te bouwen wanneer de behandeling met Levetiracetam Sandoz moet worden stopgezet (*bv.* bij volwassenen en adolescenten met een gewicht van meer dan 50 kg: iedere twee tot vier weken een stapsgewijze verlaging met tweemaal daags 500 mg; bij kinderen en adolescenten met een gewicht van minder dan 50 kg: verlaging van tweemaal daags 10 mg/kg iedere twee weken niet te overschrijden).

Speciale populaties

Ouderen (65 jaar en ouder)

Een aanpassing van de dosering wordt aanbevolen bij oudere patiënten met een verminderde nierfunctie (zie verder “Nierinsufficiëntie”).

Nierinsufficiëntie

De dagdosering moet voor elke patiënt afzonderlijk worden aangepast volgens de nierfunctie.

Volg bij volwassen patiënten de volgende tabel en pas de dosering aan zoals aangegeven. Bij gebruik van deze doseringstabel moet de creatinineklaring (CLcr) van de patiënt worden geraamd. Bij volwassenen en adolescenten die 50 kg of meer wegen, kan de CLcr in ml/min worden geraamd uitgaande van het serumcreatinine (mg/dl) volgens de volgende formule:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{leeftijd (in jaar)}] \times \text{gewicht (in kg)}}{72 \times \text{serumcreatinine (mg/dl)}} \quad (\text{x } 0,85 \text{ bij vrouwen})$$

De CLcr wordt als volgt gecorrigeerd voor de lichaamsoppervlakte:

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

Aanpassing van de dosering bij volwassen en adolescente patiënten die meer dan 50 kg wegen met een verminderde nierfunctie

Groep	Creatinineklaring (ml/min/1,73m ²)	Dosering en frequentie
Normaal	≥ 80	500 tot 1.500 mg tweemaal per dag
Lichte	50-79	500 tot 1.000 mg tweemaal per dag
Matige	30-49	250 tot 750 mg tweemaal per dag
Ernstige	< 30	250 tot 500 mg tweemaal per dag
Patiënten met terminale nierinsufficiëntie die worden behandeld met dialyse ⁽¹⁾	-	500 tot 1.000 mg eenmaal per dag ⁽²⁾

⁽¹⁾ Een oplaaddosis van 750 mg wordt aanbevolen op de eerste dag van behandeling met levetiracetam.

⁽²⁾ Na dialyse wordt een extra dosis van 250 tot 500 mg aanbevolen.

Bij kinderen met nierinsufficiëntie moet de dosering van levetiracetam worden aangepast volgens de nierfunctie omdat de klaring van levetiracetam afhangt van de nierfunctie. Die aanbeveling is gebaseerd op een studie bij volwassen patiënten met nierinsufficiëntie.

Bij jonge adolescenten en kinderen kan de CLcr in ml/min/1,73 m² worden geraamd uitgaande van het serumcreatinine (mg/dl) met de volgende formule (formule van Schwartz):

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

ks = 0,55 bij kinderen jonger dan 13 jaar en bij adolescente meisjes; ks = 0,7 bij adolescenten jongens

Aanpassing van de dosering bij kinderen en adolescenten die minder dan 50 kg wegen, met een verminderde nierfunctie:

Groep	Creatinineklaring (ml/min/1,73m ²)	Dosering en frequentie
		Kinderen vanaf 4 jaar en adolescenten die minder dan 50 kg wegen
Normaal	≥ 80	10 tot 30 mg/kg (0,10 tot 0,30 ml/kg) tweemaal per dag
Lichte	50-79	10 tot 20 mg/kg (0,10 tot 0,20 ml/kg) tweemaal per dag
Matige	30-49	5 tot 15 mg/kg (0,05 tot 0,15 ml/kg) tweemaal per dag
Ernstige	< 30	5 tot 10 mg/kg (0,05 tot 0,10 ml/kg) tweemaal per dag
Patiënten met terminale nierinsufficiëntie die worden behandeld met dialyse	--	10 tot 20 mg/kg (0,10 tot 0,20 ml/kg) eenmaal per dag ^{(1) (2)}

⁽¹⁾ Een oplaaddosis van 15 mg/kg (0,15 ml/kg) wordt aanbevolen de eerste dag van behandeling met levetiracetam.

⁽²⁾ Na dialyse is een extra dosis van 5 tot 10 mg/kg (0,05 tot 0,10 ml/kg) aanbevolen.

Leverinsufficiëntie

Een aanpassing van de dosering is niet nodig bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie. Bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie kan de creatinineklaring de nierinsufficiëntie onderschatten. Daarom wordt een verlaging van de dagelijkse onderhoudsdosering met 50% aanbevolen als de creatinineklaring < 60 ml/min/1,73m² is.

Pediatrische patiënten

De arts moet de meest geschikte farmaceutische vorm, presentatie en sterkte voorschrijven volgens de leeftijd, het gewicht en de dosering.

Monotherapie

De veiligheid en de werkzaamheid van levetiracetam in monotherapie werden niet aangetoond bij kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Adolescenten (16 en 17 jaar oud) met een gewicht van 50 kg of meer en met partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie met recent vastgestelde epilepsie

Raadpleeg de bovenstaande rubriek over *Volwassenen (≥ 18 jaar) en adolescenten (12 tot 17 jaar) met een gewicht van 50 kg of meer.*

Add-ontherapie bij kinderen in de leeftijdsgroep van 4 tot 11 jaar en adolescenten (in de leeftijdsgroep van 12 tot 17 jaar) die minder dan 50 kg wegen

De initiële therapeutische dosering is 10 mg/kg tweemaal per dag.

Afhankelijk van de klinische respons en de tolerantie kan de dosering worden verhoogd tot 30 mg/kg tweemaal per dag. De dosering mag niet meer dan 10 mg/kg tweemaal per dag om de twee weken worden verhoogd of verlaagd. De laagste doeltreffende dosering moet worden gebruikt voor alle indicaties.

De dosering bij kinderen van 50 kg of meer is dezelfde als bij volwassenen voor alle indicaties.

Raadpleeg voor alle indicaties de bovenstaande rubriek over *Volwassenen (≥ 18 jaar) en adolescenten (12 tot 17 jaar) met een gewicht van 50 kg of meer.*

Aanbeveling voor de dosering bij kinderen en adolescenten:

Gewicht	Startdosering: 10 mg/kg tweemaal per dag	Maximumdosering: 30 mg/kg tweemaal per dag
15 kg ⁽¹⁾	150 mg tweemaal per dag	450 mg tweemaal per dag
20 kg ⁽¹⁾	200 mg tweemaal per dag	600 mg tweemaal per dag
25 kg	250 mg tweemaal per dag	750 mg tweemaal per dag
Vanaf 50 kg ⁽²⁾	500 mg tweemaal per dag	1.500 mg tweemaal per dag

⁽¹⁾ Kinderen van 25 kg of minder starten de behandeling bij voorkeur met levetiracetam 100 mg/ml drank.

⁽²⁾ De dosering bij kinderen en adolescenten van 50 kg of meer is dezelfde als bij volwassenen.

Add-ontherapie bij zuigelingen en kinderen jonger dan 4 jaar

De veiligheid en de werkzaamheid van levetiracetam concentraat voor oplossing voor infusie bij zuigelingen en kinderen jonger dan 4 jaar zijn niet aangetoond.

De huidige gegevens worden beschreven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kunnen geen aanbevelingen voor de dosering worden gedaan.

Wijze van toediening

Levetiracetam Sandoz is alleen voor intraveneus gebruik en de aanbevolen dosis moet in minstens 100 ml van een compatibel verdunningsmiddel worden verdund en moet intraveneus worden toegediend via een intraveneuze infusie van 15 minuten (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere pyrrolidonderivaten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Nierinsufficiëntie

Bij toediening van levetiracetam aan patiënten met nierinsufficiëntie kan een aanpassing van de dosering vereist zijn. Bij patiënten met een sterk verminderde leverfunctie wordt een evaluatie van de nierfunctie aanbevolen voordat de dosering wordt vastgelegd (zie rubriek 4.2).

Acuut nierletsel

Het gebruik van levetiracetam is zeer zelden met acuut nierletsel geassocieerd. Het tijdstip van aanvang varieert van enkele dagen tot meerdere maanden.

Aantal bloedcellen

Zeldzame gevallen van een verminderd aantal bloedcellen (neutropenie, agranulocytose, leukopenie, trombocytopenie en pancytopenie) zijn beschreven in verband met de toediening van levetiracetam, in het algemeen bij aanvang van de behandeling. Een volledige telling van het aantal bloedcellen wordt aangeraden bij patiënten met een aanzienlijke zwakte, pyrexie, recidieve infecties of stollingsstoornissen (rubriek 4.8).

Zelfmoord

Zelfmoord, zelfmoordpoging, zelfmoordgedachten en -gedrag zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met anti-epileptica (met inbegrip van levetiracetam). Bij een meta-analyse van gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies met anti-epileptica werd een licht verhoogd risico op zelfmoordgedachten en -gedrag aangetoond. Het mechanisme van dat risico is niet bekend.

Daarom moeten de patiënten worden gevolgd op tekenen van depressie en/of zelfmoordgedachten en -gedrag en moet een geschikte behandeling worden overwogen. Patiënten (en hulpverleners van de patiënten) moeten de raad krijgen om medisch advies te vragen, mochten er tekenen van depressie en/of zelfmoordgedachten of -gedrag optreden.

Abnormale en agressieve gedragingen

Levetiracetam kan leiden tot psychotische symptomen en gedragsmatige afwijkingen, zoals prikkelbaarheid en agressiviteit. Patiënten die worden behandeld met levetiracetam moeten worden gecontroleerd op het ontwikkelen van psychiatrische symptomen die duiden op belangrijke veranderingen in stemming en/of persoonlijkheid. Als dergelijke gedragingen worden waargenomen, dient aanpassen van de behandeling of geleidelijke stopzetting overwogen te worden. Indien stoppen met de behandeling wordt overwogen, raadpleeg rubriek 4.2.

Verergering van aanvallen

Zoals met andere soorten anti-epileptica, kan levetiracetam in zeldzame gevallen de frequentie of ernst van aanvallen doen verergeren. Dit paradoxale effect werd meestal gemeld binnen de eerste maand na het begin van het gebruik van levetiracetam of verhoging van de dosis. Het was omkeerbaar na stopzetting van het geneesmiddel of verlaging van de dosis. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om onmiddellijk hun arts te raadplegen in het geval van een verergering van epilepsie.

Het ontbreken van werkzaamheid of verergering van aanvallen is bijvoorbeeld gemeld bij patiënten met epilepsie die samenhangt met mutaties van het spanningsafhankelijke natriumkanal, alfasubeenheid 8 (SCN8A).

Verlenging van het QT-interval op het electrocardiogram

Zeldzame gevallen van verlenging van het QT-interval op het ecg zijn waargenomen tijdens de postmarketingsurveillance. Levetiracetam moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een verlenging van het QTc-interval, bij patiënten gelijktijdig behandeld met geneesmiddelen die invloed hebben op het QTc-interval of bij patiënten met reeds bestaande hartziekte of verstoringen van de elektrolytenbalans.

Pediatrische patiënten

Beschikbare gegevens bij kinderen wijzen niet op een invloed op de groei en de puberteit. De langetermijneffecten bij kinderen op het leren, de intelligentie, de groei, de endocriene functie, de puberteit en het vermogen om kinderen te krijgen zijn echter niet bekend.

Levetiracetam Sandoz bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 19,1 mg natrium per injectieflacon, equivalent aan 0,95% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Anti-epileptica

Premarketinggegevens van klinische studies uitgevoerd bij volwassenen wijzen erop dat levetiracetam de serumconcentraties van bestaande anti-epileptica (fenytoïne, carbamazepine, valproïnezuur, fenobarbital, lamotrigine, gabapentine en primidon) niet beïnvloedt en dat die anti-epileptica de farmacokinetiek van levetiracetam niet beïnvloeden.

Zoals bij volwassenen, zijn er geen aanwijzingen van klinisch significante medicamenteuze interacties bij pediatrie patiënten die levetiracetam tot 60 mg/kg/dag krijgen.

Bij een retrospectieve evaluatie van de farmacokinetische interacties bij kinderen en adolescenten met epilepsie (van de leeftijd van 4 tot 17 jaar) werd bevestigd dat een add-ontherapie met per os toegediend levetiracetam de serumconcentraties in evenwichtstoestand van concomitant toegediend carbamazepine en valproaat niet beïnvloedt. De gegevens wezen echter op een 20% hogere levetiracetamklaring bij kinderen die enzyminducerende anti-epileptica innamen. Een aanpassing van de dosering is niet vereist.

Probenecide

Probenecide (500 mg viermaal per dag), dat de secretie in de niertubuli blokkeert, remt de renale klaring van de primaire metaboliet, maar niet die van levetiracetam. Toch blijft de concentratie van die metaboliet laag.

Methotrexaat

Van gelijktijdige toediening van levetiracetam en methotrexaat is gemeld dat dit de klaring van methotrexaat verminderde. Dit resulteerde in een verhoogde/verlengde methotrexaatconcentratie in het bloed tot mogelijk toxische niveaus. De concentraties methotrexaat en levetiracetam in het bloed dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met beide geneesmiddelen.

Orale anticonceptiva en andere farmacokinetische interacties

Levetiracetam 1.000 mg per dag had geen invloed op de farmacokinetiek van orale anticonceptiva (ethinyloestradiol en levonorgestrel); endocriene parameters (luteïniserend hormoon en progesteron) veranderden niet. Levetiracetam 2.000 mg per dag had geen invloed op de farmacokinetiek van digoxine en warfarine; de protrombinetijd veranderde niet. Gelijktijdige toediening met digoxine, orale anticonceptiva en warfarine had geen invloed op de farmacokinetiek van levetiracetam.

Alcohol

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de interactie van levetiracetam met alcohol.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen advies van een specialist te krijgen. Behandeling met levetiracetam moet worden herzien wanneer een vrouw zwanger wil worden. Zoals met alle anti-epileptica moet plotseling staken van de behandeling met levetiracetam worden vermeden, aangezien

dit kan leiden tot doorbraakaanvallen die ernstige gevolgen kunnen hebben voor de vrouw en het ongeboren kind.

Indien mogelijk dient de voorkeur te worden gegeven aan monotherapie, omdat behandeling met meerdere anti-epileptica gepaard kan gaan met een hoger risico op aangeboren afwijkingen dan monotherapie, afhankelijk van de gelijktijdig gebruikte anti-epileptica.

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid postmarketinggegevens van zwangere vrouwen die blootgesteld werden aan levetiracetam als monotherapie (meer dan 1.800 vrouwen, van wie er meer dan 1.500 blootgesteld werden in het eerste trimester) duidt niet op een verhoging van het risico op ernstige aangeboren afwijkingen.

Er is beperkt bewijs beschikbaar over de neurologische ontwikkeling van kinderen die in utero waren blootgesteld aan levetiracetam als monotherapie. Gegevens van twee observationele, op populatie gebaseerde registeronderzoeken die grotendeels met dezelfde verzameling gegevens uit de Noordse landen zijn uitgevoerd en die betrekking hebben op meer dan 1.000 kinderen van vrouwen met epilepsie die prenataal waren blootgesteld aan levetiracetam als monotherapie, duiden niet op een verhoogd risico van autismespectrumstoornissen of verstandelijke beperkingen in vergelijking met kinderen van vrouwen met epilepsie die niet in utero waren blootgesteld aan een anti-epilepticum. De gemiddelde tijd tot het vervolgonderzoek was korter voor kinderen in de levetiracetam-groep dan voor de groep kinderen die niet waren blootgesteld aan een anti-epilepticum (bv. 4,4 jaar versus 6,8 jaar volgens een van die onderzoeken).

Levetiracetam kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien het na zorgvuldige beoordeling klinisch noodzakelijk wordt geacht. In dat geval wordt de laagste effectieve dosis aanbevolen.

Fysiologische veranderingen tijdens de zwangerschap een invloed uitoefenen op de concentratie van levetiracetam. Tijdens de zwangerschap werd een daling van de plasmaconcentraties van levetiracetam waargenomen. De daling is meer uitgesproken tijdens het derde trimester (tot 60% van de initiële concentratie voor de zwangerschap). Er moet worden gezorgd voor een geschikt klinisch management van zwangere vrouwen die worden behandeld met levetiracetam.

Borstvoeding

Levetiracetam wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daarom wordt borstvoeding niet aanbevolen. Als een behandeling met levetiracetam echter nodig is tijdens de periode van borstvoeding, moet het voordeel van borstvoeding voor het kind worden afgewogen tegen het voordeel van behandeling voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op een effect op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3). Er zijn evenwel geen klinische gegevens beschikbaar, het mogelijke risico bij de mens is dus niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Levetiracetam heeft een geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Gezien mogelijke verschillen in individuele gevoeligheid, kunnen sommige patiënten slaperigheid en andere aan het centrale zenuwstelsel gerelateerde symptomen vertonen, vooral bij de start van de behandeling of na verhoging van de dosering. Daarom is voorzichtigheid geboden bij die patiënten als ze geschoolde taken verrichten, *bv.* een voertuig besturen of machines bedienen. De patiënten krijgen de raad om niet te rijden en geen machines te gebruiken tot is aangetoond dat hun vermogen om die activiteiten te verrichten, niet beïnvloed is.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen waren nasofaryngitis, somnolentie, hoofdpijn, vermoeidheid en duizeligheid. Het hieronder gepresenteerde profiel van bijwerkingen is gebaseerd op een analyse

van de samengevoegde placebogecontroleerde klinische studies in alle onderzochte indicaties met in het totaal 3.416 patiënten die werden behandeld met levetiracetam. Die gegevens werden aangevuld met het gebruik van levetiracetam in overeenstemmende open extensiestudies en gegevens van de postmarketingbewaking. Het veiligheidsprofiel van levetiracetam is doorgaans vergelijkbaar in de verschillende leeftijdsgroepen (volwassen en pediatrie patiënten) en in de verschillende goedgekeurde indicaties bij epilepsie. Aangezien er sprake was van een beperkte intraveneuze blootstelling aan levetiracetam en aangezien de orale en intraveneuze formuleringen bio-equivalent zijn, steunt de veiligheidsinformatie van intraveneus gebruik van levetiracetam op die van oraal gebruikt levetiracetam.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die in klinische studies (volwassenen, adolescenten, kinderen en zuigelingen > 1 maand) en de postmarketingbewaking werden gerapporteerd, worden in de volgende tabel opgesomd per systeem-/orgaanklasse en volgens de frequentie. Bijwerkingen worden gerangschikt naar afnemende ernst en hun frequentie wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$).

MedDRA SOC	Frequentie categorie				
	Ze er vaak	Vaak	Soms	Zelden	Ze er zelden
<u>Infecties en parasitaire aandoeningen</u>	Nasofaryngitis			Infectie	
<u>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</u>			Trombocytopenie, leukopenie	Pancytopenie, neutropenie, agranulocytose	
<u>Immuunsysteemaandoeningen</u>				Reactie op het geneesmiddel met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) ⁽¹⁾ Overgevoeligheid (waaronder angio-oedeem en anafylaxie)	
<u>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</u>		Anorexie	Gewichts daling, gewichtstoename	Hyponatriëmie	
<u>Psychische stoornissen</u>		Depressie, vijandigheid, agressie, angst, insomnie, zenuwachtigheid/prikkelbaarheid	Zelfmoordpoging, zelfmoordgedachten, psychotische stoornis, abnormaal gedrag, hallucinatie, woede, verwardheid, paniekaanval, labiele affecten/stemmingsschommelingen, agitatie	Zelfmoord, persoonlijkheidsstoornis, abnormaal denken, delirium	Obsessief-compulsieve stoornis ⁽²⁾
<u>Zenuwstelselaandoeningen</u>	Somnolentie, hoofdpijn	Convulsie, evenwichtsstoornis, duizeligheid, lethargie, tremor	Amnesie, geheugenstoornis, abnormale coördinatie/ataxie, paresthesie, aandachtsstoornis	Choreoathetose, dyskinesie, hyperkinesie, loopstoornis, encefalopathie, verergering van de	

				aanvallen, maligne neuroleptica-syndroom ⁽³⁾	
<u>Oogaandoeningen</u>			Diplopie, wazig zicht		
<u>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</u>		Vertigo			
<u>Hartaandoeningen</u>				Verlenging van het QT-interval op het electrocardiogram	
<u>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</u>		Hoest			
<u>Maagdarmstelsel-aandoeningen</u>		Buikpijn, diarree, dyspepsie, braken, nausea		Pancreatitis	
<u>Lever- en galaandoeningen</u>			Abnormale leverfunctietest	Leverfalen, hepatitis	
<u>Huid- en onderhuid-aandoeningen</u>		Huiduitslag	Alopecia, eczeem, pruritus	Toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnsonsyndroom, erythema multiforme	
<u>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</u>			Spierzwakte, spierpijn	Rabdomyolyse en bloed creatinefosfokinase verhoogd ⁽³⁾	
<u>Nier- en urineweg-aandoeningen</u>				Acuut nierletsel	
<u>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</u>		Asthenie/vermoeidheid			
<u>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</u>			Verwonding		

⁽¹⁾ Zie rubriek “Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen”.

⁽²⁾ Zeer zelden optredende gevallen van het ontwikkelen van obsessief-compulsieve stoornissen (OCS) bij patiënten met een onderliggende geschiedenis van OCS of psychiatrische stoornissen zijn waargenomen tijdens de postmarketingsurveillance.

⁽³⁾ Prevalentie is beduidend hoger bij Japanse patiënten in vergelijking met niet-Japanse patiënten.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Multi-orgaanovergevoeligheidsreacties

Multi-orgaanovergevoeligheidsreacties (ook bekend als geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen, DRESS) zijn zelden gemeld bij patiënten behandeld met levetiracetam. Klinische manifestaties kunnen zich 2 tot 8 weken na aanvang van de behandeling ontwikkelen. Deze reacties hebben wisselende manifestaties, maar presenteren zich over het algemeen met koorts, huiduitslag, gezichtsoedeem, lymfadenopathie, hematologische afwijkingen en kunnen gepaard gaan met betrokkenheid van verschillende orgaan-systemen, voornamelijk de lever. Bij een vermoeden van multi-orgaanovergevoeligheidsreactie moet levetiracetam gestopt worden.

Het risico op anorexie is hoger als levetiracetam tegelijk met topiramaat wordt toegediend. In verscheidene gevallen van alopecia werd een herstel waargenomen als levetiracetam werd stopgezet. Beenmergonderdrukking werd aangetoond in enkele van de gevallen van pancytopenie.

Gevalen van encefalopathie kwamen in het algemeen bij aanvang van de behandeling voor (enkele dagen tot enkele maanden) en waren omkeerbaar na stopzetting van de behandeling.

Pediatrische patiënten

Er werden in het totaal 190 patiënten in de leeftijd van 1 maand tot minder dan 4 jaar met levetiracetam behandeld in placebogecontroleerde en open extensiestudies. Zestig van die patiënten werden behandeld met levetiracetam in placebogecontroleerde studies. In het totaal werden 645 patiënten in de leeftijd van 4-16 jaar met levetiracetam behandeld in placebogecontroleerde en open extensiestudies. 233 van die patiënten werden behandeld met levetiracetam in placebogecontroleerde studies. In beide pediatrie leeftijdsgroepen worden die gegevens aangevuld met de gegevens van de postmarketingervaring met het gebruik van levetiracetam.

Bovendien werden 101 zuigelingen jonger dan 12 maanden blootgesteld tijdens een 'post authorization safety studie'. Voor levetiracetam werden geen nieuwe veiligheidsrisico's geïdentificeerd voor zuigelingen jonger dan 12 maanden met epilepsie.

Het profiel van bijwerkingen van levetiracetam is doorgaans vergelijkbaar in de verschillende leeftijdsgroepen en de goedgekeurde indicaties bij epilepsie. De resultaten van de veiligheid bij pediatrie patiënten in placebogecontroleerde klinische studies strookten met het veiligheidsprofiel van levetiracetam bij volwassenen met uitzondering van bijwerkingen op het gedrag en psychiatrische bijwerkingen, die vaker optraden bij kinderen dan bij volwassenen. Bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 4 tot 16 jaar werden braken (zeer vaak, 11,2%), agitatie (vaak, 3,4%), stemmingsschommelingen (vaak, 2,1%), labiele affecten (vaak, 1,7%), agressie (vaak, 8,2%), abnormaal gedrag (vaak, 5,6%) en lethargie (vaak, 3,9%) vaker gerapporteerd dan in andere leeftijdsgroepen of in het totale veiligheidsprofiel. Bij zuigelingen en kinderen in de leeftijd van 1 maand tot minder dan 4 jaar werden prikkelbaarheid (zeer vaak, 11,7%) en abnormale coördinatie (vaak, 3,3%) vaker gerapporteerd dan in andere leeftijdsgroepen of in het totale veiligheidsprofiel.

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde non-inferioriteitsstudie van de veiligheid bij kinderen werden de cognitieve en neuropsychische effecten van levetiracetam geëvalueerd bij kinderen van de leeftijd van 4 tot 16 jaar met aanvallen van partiële epilepsie. De conclusie was dat er geen verschil was tussen levetiracetam en de placebo (dat levetiracetam dus niet inferieur was) wat de verandering van de Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite score ten opzichte van de beginwaarde betreft in de perprotocolpopulatie. De resultaten wat het gedrag en emotionele functioneren betreft, wezen op een verslechtering van het agressieve gedrag bij de patiënten die met levetiracetam werden behandeld bij een gestandaardiseerde en systematische meting met een gevalideerd instrument (CBCL - Achenbach Child Behavior Checklist). Proefpersonen die levetiracetam innamen in de open langetermijnfollow-upstudie, vertoonden gemiddeld echter geen verslechtering van hun gedrag en emotioneel functioneren; met name metingen van agressief gedrag waren niet slechter dan in het begin van de studie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Symptomen

Slaperigheid, agitatie, agressie, daling van het bewustzijnsniveau, ademhalingsdepressie en coma werden waargenomen bij een overdosering van levetiracetam.

Aanpak van overdosering

Er bestaat geen specifiek antidotum voor levetiracetam. De behandeling van een overdosering zal symptomatisch zijn en kan hemodialyse omvatten. De extractie-efficiëntie van de kunstnier is 60% voor levetiracetam en 74% voor de primaire metaboliet.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica, andere anti-epileptica, ATC-code: N03AX14.

De werkzame stof, levetiracetam, is een pyrrolidonderivaat (S-enantiomeer van α -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidineacetamide), dat chemisch niet verwant is met bestaande anti-epileptische werkzame stoffen.

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van levetiracetam is nog niet volledig opgehelderd. In *in-vitro*- en *in-vivo*-experimenten werd aangetoond dat levetiracetam geen invloed heeft op de basale kenmerken van de cellen en de normale neurotransmissie.

In *in-vitro* studies werd aangetoond dat levetiracetam invloed heeft op het intraneuronale Ca^{2+} -gehalte door partiële remming van de N-type- Ca^{2+} -stroom en doordat het de afgifte van Ca^{2+} uit intraneuronale opslagplaatsen vermindert. Bovendien heft het gedeeltelijk de daling op van de door GABA- en glycine gestuurde stroom die wordt veroorzaakt door zink en β -carbolines. In *in-vitro* studies werd bovendien aangetoond dat levetiracetam zich bindt aan een specifieke plaats in hersenweefsel van knaagdieren. Die bindingsplaats is het eiwit 2A in presynaptische vesikels, dat een rol zou spelen bij de fusie van de vesikels en de exocytose van de neurotransmitters. De affiniteit van levetiracetam en verwante analogen voor binding aan het synaptische-vesikeleiwit 2A correleert met de mate waarin ze beschermen tegen aanvallen in het audiogene epilepsiemodel bij muizen. Die bevinding wijst erop dat de interactie tussen levetiracetam en het synaptische-vesikeleiwit 2A lijkt bij te dragen tot het anti-epileptische werkingsmechanisme van het geneesmiddel.

Farmacodynamische effecten

Levetiracetam beschermt tegen epilepsieaanvallen in een hele reeks diermodellen van partiële en primair gegeneraliseerde epilepsie en heeft geen proconvulsief effect. De primaire metaboliet is onwerkzaam. Bij de mens heeft de werking in toestanden van partiële epilepsie en van gegeneraliseerde epilepsie (epileptiforme ontlading/fotoparoxismale respons) het brede farmacologische werkingsprofiel van levetiracetam bevestigd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Add-ontherapie bij de behandeling van partiële epilepsie met of zonder secundaire generalisering bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf de leeftijd van 4 jaar met epilepsie:

Bij volwassenen werd de werkzaamheid van levetiracetam aangetoond in 3 dubbelblinde, placebogecontroleerde studies met 1.000 mg, 2.000 mg of 3.000 mg/dag verdeeld in 2 gelijke doses met een behandelingsduur tot 18 weken. Bij analyse van de samengevoegde gegevens was het percentage patiënten bij wie de frequentie van aanvallen van partiële epilepsie per week bij een stabiele dosering (12/14 weken) met 50% of meer was gedaald ten opzichte van de beginwaarde,

27,7% met levetiracetam 1.000 mg, 31,6% met levetiracetam 2.000 mg, 41,3% met levetiracetam 3.000 mg en 12,6% bij de patiënten in de placebogroep.

Pediatrische patiënten

Bij pediatrische patiënten (4 tot 16 jaar) werd de werkzaamheid van levetiracetam aangetoond in een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie waarin 198 patiënten gedurende 14 weken werden behandeld. In die studie kregen de patiënten levetiracetam in een vaste dosering van 60 mg/kg/dag (verdeeld over twee giften).

Bij 44,6% van de patiënten die met levetiracetam werden behandeld en 19,6% van de patiënten in de placebogroep daalde de frequentie van aanvallen van partiële epilepsie per week met 50% of meer ten opzichte van de beginwaarde. Bij verdere langetermijnbehandeling was 11,4% van de patiënten aanvalsvrij gedurende minstens 6 maanden en was 7,2% aanvalsvrij gedurende minstens 1 jaar. 35 zuigelingen jonger dan 1 jaar met partieel beginnende aanvallen, van wie slechts 13 kinderen jonger dan 6 maanden, werden blootgesteld in placebogecontroleerde klinische studies.

Monotherapie bij de behandeling van aanvallen van partiële epilepsie met of zonder secundaire generalisering bij patiënten vanaf de leeftijd van 16 jaar met een nieuw gediagnosticeerde epilepsie.

De werkzaamheid van levetiracetam in monotherapie werd aangetoond in een dubbelblinde, vergelijkende non-inferioriteitsstudie met parallelle groepen versus carbamazepine gecontroleerde afgifte (CR) bij 576 patiënten van 16 jaar of ouder met een nieuw of recentelijk gediagnosticeerde epilepsie. De patiënten moesten alleen niet-opgewekte aanvallen van partiële epilepsie of gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen vertonen. Ze werden gerandomiseerd naar carbamazepine CR 400 – 1.200 mg/dag of levetiracetam 1.000 – 3.000 mg/dag, de duur van de behandeling ging tot 121 weken, afhankelijk van de respons.

73,0% van de patiënten die met levetiracetam werden behandeld, en 72,8% van de patiënten die met carbamazepine CR werden behandeld, werd aanvalsvrij gedurende zes maanden; het gecorrigeerde absolute verschil tussen de behandeling was 0,2% (95% BI: -7,8 - 8,2), Meer dan de helft van de proefpersonen bleef aanvalsvrij gedurende 12 maanden (56,6% van de proefpersonen op levetiracetam en 58,5% van de proefpersonen op carbamazepine CR).

In een studie die de klinische praktijk weerspiegelde, kon de concomitante anti-epileptische medicatie worden stopgezet bij een beperkt aantal patiënten die reageerden op levetiracetam als add-ontherapie (36 volwassen patiënten op de 69).

Add-ontherapie bij de behandeling van myoclonische aanvallen bij volwassenen en adolescenten vanaf de leeftijd van 12 jaar met juveniele myoclonische epilepsie.

De werkzaamheid van levetiracetam werd aangetoond in een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie van 16 weken bij patiënten van 12 jaar of ouder met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie met myoclonische aanvallen in verschillende syndromen. De meeste patiënten vertoonden een juveniele myoclonische epilepsie.

In die studie werd levetiracetam toegediend in een dosering van 3.000 mg/dag verdeeld over 2 giften. Bij 58,3% van de patiënten die met levetiracetam werden behandeld en 23,3% van de patiënten op de placebo daalde het aantal dagen met myoclonische aanvallen per week met minstens 50%. Bij verdere langetermijnbehandeling vertoonde 28,6% van de patiënten geen myoclonische aanvallen meer gedurende minstens 6 maanden en vertoonde 21,0% van de patiënten geen myoclonische aanvallen meer gedurende minstens 1 jaar.

Add-ontherapie bij de behandeling van primair gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen bij volwassenen en adolescenten vanaf de leeftijd van 12 jaar met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie.

De werkzaamheid van levetiracetam werd aangetoond in een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie van 24 weken bij volwassenen, adolescenten en een beperkt aantal kinderen met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie met primair gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen (PGTC) in verschillende syndromen (juveniele myoclonische epilepsie, juveniele absence-epilepsie, absence-epilepsie tijdens de kinderjaren of epilepsie met grand malaanvallen bij het ontwaken). In die studie

bedroeg de dosering van levetiracetam 3.000 mg/dag bij volwassenen en adolescenten en 60 mg/kg/dag bij kinderen, verdeeld over 2 giften.

Bij 72,2% van de patiënten die met levetiracetam werden behandeld, en 45,2% van de patiënten op de placebo daalde de frequentie van PGTC-aanvallen per week met 50% of meer. Bij verdere langetermijnbehandeling vertoonde 47,4% van de patiënten geen tonisch-clonische aanvallen meer gedurende minstens 6 maanden en vertoonde 31,5% geen tonisch-clonische aanvallen meer gedurende minstens 1 jaar.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het farmacokinetische profiel werd gekarakteriseerd na orale toediening. Een eenmalige dosis van 1.500 mg levetiracetam verdund in 100 ml van een compatibel verdunningsmiddel en intraveneus geïnfundeerd in 15 minuten is bio-equivalent aan 1.500 mg levetiracetam per os toegediend als drie tabletten van 500 mg.

De intraveneuze toediening van doses tot 4.000 mg verdund in 100 ml 0,9% natriumchloride geïnfundeerd over 15 minuten en doses tot 2.500 mg verdund in 100 ml 0,9% natriumchloride geïnfundeerd over 5 minuten werd geëvalueerd. Het farmacokinetische en het veiligheidsprofiel wezen niet op veiligheidsproblemen.

Levetiracetam is een zeer oplosbare en permeabele verbinding. Het farmacokinetische profiel is lineair met een geringe intra- en interindividuele variabiliteit. De klaring verandert niet na herhaalde toediening. Het niet-tijdsgebonden farmacokinetische profiel van levetiracetam werd ook bevestigd na een tweemaal daagse intraveneuze infusie van 1500 mg gedurende 4 dagen.

Er zijn geen aanwijzingen van relevante variabiliteit volgens het geslacht en het ras of van circadiaanse variabiliteit. Het farmacokinetische profiel is vergelijkbaar bij gezonde vrijwilligers en patiënten met epilepsie.

Volwassenen en adolescenten

Distributie

De piekplasmaconcentratie (C_{max}) die werd waargenomen bij 17 proefpersonen na een eenmalige intraveneuze dosis van 1.500 mg geïnfundeerd over 15 minuten was $51 \pm 19 \mu\text{g/ml}$ (aritmetisch gemiddelde \pm standaarddeviatie).

Er zijn geen gegevens over de weefseldistributie beschikbaar bij de mens.

Noch levetiracetam noch zijn primaire metaboliet wordt significant aan plasmaproteïnen gebonden ($< 10\%$). Het distributievolume van levetiracetam is ongeveer 0,5 tot 0,7 l/kg, een waarde die dicht bij het totale lichaamswatervolume ligt.

Biotransformatie

Levetiracetam wordt bij de mens niet sterk gemetaboliseerd. De belangrijkste metabole weg (24% van de dosis) is een enzymatische hydrolyse van de acetamidegroep. De productie van de primaire metaboliet ucb L057 wordt niet gedragen door cytochroom P₄₅₀-iso-enzymen van de lever. Hydrolyse van de acetamidegroep was meetbaar in een groot aantal weefsels, waaronder bloedcellen. De metaboliet ucb L057 is farmacologisch onwerkzaam.

Er werden ook twee minder belangrijke metabolieten geïdentificeerd. Eén werd verkregen door hydroxylering van de pyrrolidonring (1,6% van de dosis) en de andere door openen van de pyrrolidonring (0,9% van de dosis).

Andere, niet-geïdentificeerde componenten maakten slechts 0,6% van de dosis uit.

In vivo werd geen enantiomerische interconversie van levetiracetam of zijn primaire metaboliet vastgesteld.

In vitro werd aangetoond dat levetiracetam en zijn primaire metaboliet bij de mens de activiteit van de belangrijke hepatische cytochroom P450-iso-enzymen (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 1A2), glucuronyltransferase (UGT1A1 en UGT1A6) en epoxidehydroxylase niet remmen. Bovendien heeft levetiracetam *in vitro* geen effect op de glucuronidering van valproïnezuur.

In humane hepatocyten in cultuur had levetiracetam weinig of geen effect op CYP1A2, SULT1E1 en UGT1A1. Levetiracetam veroorzaakte een lichte inductie van CYP2B6 en CYP3A4. *In-vitro*gegevens en *in-vivo*-interactiegegevens over orale anticonceptiva, digoxine en warfarine wijzen erop dat er *in vivo* geen significante enzyminductie te verwachten is. Daarom is interactie tussen levetiracetam en andere stoffen of *vice versa* onwaarschijnlijk.

Eliminatie

De plasmahalfwaardetijd bij volwassenen was 7 ± 1 uur en veranderde niet met de dosering, de wijze van toediening of bij herhaalde toediening. De gemiddelde totale lichaamsklaring was 0,96 ml/min/kg.

De excretie gebeurt vooral via de urine, goed voor gemiddeld 95% van de dosis (ongeveer 93% van de dosis werd binnen 48 uur uitgescheiden). Excretie *via* de feces was goed voor maar 0,3% van de dosis. De cumulatieve urinaire excretie van levetiracetam en zijn primaire metaboliet was goed voor respectievelijk 66% en 24% van de dosis tijdens de eerste 48 uur.

De renale klaring van levetiracetam en ucb L057 is respectievelijk 0,6 en 4,2 ml/min/kg, wat erop wijst dat levetiracetam wordt uitgescheiden door glomerulaire filtratie met daarna tubulaire reabsorptie en dat de primaire metaboliet ook wordt uitgescheiden door actieve tubulaire secretie naast glomerulaire filtratie.

De eliminatie van levetiracetam correleert met de creatinineklaring.

Ouderen

Bij ouderen stijgt de halfwaardetijd met ongeveer 40% (10 tot 11 uur). Dat heeft te maken met de daling van de nierfunctie in die populatie (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie

De ogenschijnlijke lichaamsklaring van levetiracetam en zijn primaire metaboliet correleert met de creatinineklaring. Daarom wordt aanbevolen de dagelijkse onderhoudsdosering van Levetiracetam Sandoz bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie aan te passen volgens de creatinineklaring (zie rubriek 4.2).

Bij volwassen patiënten met terminale nierinsufficiëntie en anurie was de halfwaardetijd ongeveer 25 uur tijdens de interdialytische periode en 3,1 uur tijdens de intradialytische periode.

De fractionele verwijdering van levetiracetam was 51% tijdens een typische dialysesessie van 4 uur.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie was er geen relevante verandering van de klaring van levetiracetam. Bij de meeste proefpersonen met ernstige leverinsufficiëntie daalde de klaring van levetiracetam met meer dan 50% als gevolg van concomitante nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Kinderen (van de leeftijd van 4 tot 12 jaar)

De farmacokinetiek na intraveneuze toediening bij pediatrische patiënten werd niet onderzocht. Op grond van de farmacokinetische kenmerken van levetiracetam, de farmacokinetiek bij volwassenen na intraveneuze toediening en de farmacokinetiek bij kinderen na orale toediening zal de blootstelling (AUC) aan levetiracetam naar verwachting vergelijkbaar zijn bij pediatriche patiënten in de leeftijdsgroep van 4 tot 12 jaar na intraveneuze en orale toediening.

Na toediening van een enkele orale dosis (20 mg/kg) aan kinderen met epilepsie (6 tot 12 jaar) was de halfwaardetijd van levetiracetam 6,0 uur. De ogenschijnlijke, voor het lichaamsgewicht gecorrigeerde klaring was ongeveer 30% hoger dan bij volwassenen met epilepsie.

Na herhaalde orale toediening (20 tot 60 mg/kg/dag) aan kinderen met epilepsie (4 tot 12 jaar) werd levetiracetam snel geabsorbeerd. De piekplasmaconcentratie werd waargenomen 0,5 tot 1,0 uur na toediening. De piekplasmaconcentraties en de oppervlakte onder de curve stegen lineair in verhouding tot de dosering. De eliminatiehalfwaardetijd was ongeveer 5 uur. De ogenschijnlijke lichaamsklaring was 1,1 ml/min/kg.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Bijwerkingen die niet werden waargenomen in klinische studies, maar die wel werden gezien bij ratten en in mindere mate bij muizen bij blootstellingsniveaus die vergelijkbaar zijn met die bij de mens en die relevant zouden kunnen zijn voor klinische doeleinden, waren leververanderingen die wijzen op een adaptieve respons zoals toename van het gewicht van de lever en centrilobulaire hypertrofie, vetinfiltratie en verhoogde leverenzymen in het plasma.

Er werden geen bijwerkingen op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid of het voortplantingsvermogen waargenomen bij ratten in doseringen tot 1.800 mg/kg/dag (6x de maximale aanbevolen humane dosering uitgedrukt in mg/m²) bij de ouders en de F1-generatie.

Er werden twee studies van de embryonale en foetale ontwikkeling (EFO) uitgevoerd bij ratten met 400, 1.200 en 3.600 mg/kg/dag. Met 3.600 mg/kg/dag werd in slechts één van de 2 EFO-studies een lichte daling van het gewicht van de foetussen waargenomen met een marginale toename van variaties/lichte afwijkingen van het skelet. Er waren geen effecten op de mortaliteit van de embryo's en geen verhoogde incidentie van misvormingen. De NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) was 3.600 mg/kg/dag bij zwangere wijfjesratten (12 x de maximale aanbevolen humane dosering uitgedrukt in mg/m²) en 1.200 mg/kg/dag voor foetussen.

Er werden vier studies van de embryonale en foetale ontwikkeling uitgevoerd bij konijnen met doseringen van 200, 600, 800, 1.200 en 1.800 mg/kg/dag. De dosering van 1.800 mg/kg/dag veroorzaakte uitgesproken toxiciteit bij de moederdieren en een daling van het gewicht van de foetussen en een hogere incidentie van foetussen met cardiovasculaire afwijkingen en afwijkingen van het skelet. De NOAEL was < 200 mg/kg/dag bij de moederdieren en 200 mg/kg/dag bij de foetussen (gelijk aan de maximale aanbevolen humane dosering in mg/m²).

Bij ratten werd een studie van de peri- en de postnatale ontwikkeling uitgevoerd met levetiracetam in doseringen van 70, 350 en 1.800 mg/kg/dag. De NOAEL was ≥ 1.800 mg/kg/dag bij de F0-wijfjes en voor de overleving, de groei en de ontwikkeling van het F1-nageslacht tot het spenen (6x de maximale aanbevolen humane dosering in mg/m²).

In studies bij pasgeboren en jonge ratten en honden werden geen bijwerkingen waargenomen op de standaardindpunten van ontwikkeling en rijping in doseringen tot 1.800 mg/kg/dag (6-17 x de maximale aanbevolen humane dosering in mg/m²).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumacetaat trihydraat

Natriumchloride
Glaciaal azijnzuur
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet worden vermengd met andere geneesmiddelen behalve diegene die worden vermeld in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk na verdunning worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijd en -omstandigheden na reconstitutie onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker; de bewaartijd en -omstandigheden mogen normaliter niet langer zijn dan 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij de verdunning is gebeurd in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het concentraat voor oplossing voor infusie is gevuld in een kleurloze type I glazen injectieflacon met een met teflon beklede bromobutylrubber stop en afgesloten met een aluminium-polypropyleenaftrekstop en vult in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten:

1 x 5 ml, 5 x 5 ml, 10 x 5 ml

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Zie tabel 1 voor de aanbevolen bereiding en toediening van Levetiracetam Sandoz 100 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie om een totale dagdosis te verkrijgen van 500 mg, 1.000 mg, 2.000 mg of 3.000 mg in twee giften.

Tabel 1. Bereiding en toediening van Levetiracetam Sandoz 100 mg/ml concentraat oplossing voor infusie

Dosis	Opzuigvolume	Volume verdunningsmiddel	Duur van infusie	Frequentie van toediening	Totale dagdosis
250 mg	2,5 ml (een halve injectieflacon van 5 ml)	100 ml	15 minuten	Tweemaal per dag	500 mg/dag
500 mg	5 ml (één injectieflacon van 5 ml)	100 ml	15 minuten	Tweemaal per dag	1.000 mg/dag
1.000 mg	10 ml (twee injectieflacons van 5 ml)	100 ml	15 minuten	Tweemaal per dag	2.000 mg/dag
1.500 mg	15 ml (drie injectieflacons)	100 ml	15 minuten	Tweemaal per	3.000 mg/dag

	van 5 ml)			dag	
--	-----------	--	--	-----	--

Dit geneesmiddel dient voor eenmalig gebruik. Ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

Levetiracetam Sandoz 100 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie is gedurende minstens 24 uur fysisch compatibel en chemisch stabiel als het wordt vermengd met de volgende verdunningsmiddelen en bewaard in een pvc-zak bij gecontroleerde kamertemperatuur van 15-25 °C.

Verdunningsmiddelen:

- Natriumchloride (0,9%) injectie
- Ringerlactaat injectie
- Dextrose 5% injectie

Product dat partikels bevat of verkleurd is, mag niet worden gebruikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE405842

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 september 2011

Datum van laatste verlenging: 2 juni 2016

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 10/2025

Datum van goedkeuring van de tekst: 11/2025