

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levetiracetam Sandoz 100 mg/ml drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml van de drank bevat 100 mg levetiracetam.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke ml bevat 300 mg vloeibaar maltitol, 2,5 mg methylparahydroxybenzoaat (E 218) en 1,6 microgram benzylalcohol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank.

Heldere vloeistof.

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 veralgemening 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 veralgemening bij volwassenen, adolescenten, kinderen en zuigelingen vanaf de leeftijd van 1 maand 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 veralgemeende tonisch-clonische epilepsieaanvallen bij volwassenen en adolescenten vanaf de leeftijd van 12 jaar met idiopathische veralgemeende epilepsie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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 1 maand

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

Stopzetting

Als Levetiracetam Sandoz moet worden stopgezet, wordt het aanbevolen de dosering geleidelijk af te bouwen (bv. bij volwassenen en adolescenten die meer dan 50 kg wegen: verlaging met 500 mg tweemaal per dag om de twee tot vier weken; bij zuigelingen ouder dan 6 maanden, kinderen en adolescenten die minder dan 50 kg wegen: de dosering mag met niet meer dan 10 mg/kg tweemaal per dag om de twee weken worden verlaagd; bij zuigelingen (jonger dan 6 maanden): de dosering mag met niet meer dan 7 mg/kg tweemaal per dag om de twee weken worden verlaagd).

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 die doseringstabel moet de creatinineklaring (CLcr) in ml/min 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:

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

De CLcr wordt als volgt gecorrigeerd voor de lichaamsoppervlakte:

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

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, kinderen en zuigelingen kan de CL_{cr} in ml/min/1,73 m² worden geraamd uitgaande van het serumcreatinine (mg/dl) met de volgende formule (formule van Schwartz):

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

ks= 0,45 bij voldragen zuigelingen tot de leeftijd van 1 jaar; ks= 0,55 bij kinderen jonger dan 13 jaar en bij vrouwelijke adolescenten; ks= 0,7 bij mannelijke adolescenten.

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

Groep	Creatinineklaring (ml/min/1,73m ²)	Dosering en frequentie ⁽¹⁾	
		Zuigelingen in de leeftijd van 1 tot 6 maanden	Zuigelingen in de leeftijd van 6 tot 23 maanden, kinderen en adolescenten die minder dan 50 kg wegen
Normaal	≥ 80	7 tot 21 mg/kg (0,07 tot 0,21 ml/kg) tweemaal per dag	10 tot 30 mg/kg (0,10 tot 0,30 ml/kg) tweemaal per dag
Lichte	50-79	7 tot 14 mg/kg (0,07 tot 0,14 ml/kg) tweemaal per dag	10 tot 20 mg/kg (0,10 tot 0,20 ml/kg) tweemaal per dag
Matige	30-49	3,5 tot 10,5 mg/kg (0,035 tot 0,105 ml/kg) tweemaal per dag	5 tot 15 mg/kg (0,05 tot 0,15 ml/kg) tweemaal per dag
Ernstige	< 30	3,5 tot 7 mg/kg (0,035 tot 0,07 ml/kg) tweemaal per dag	5 tot 10 mg/kg (0,05 tot 0,10 ml/kg) tweemaal per dag
Patiënten met terminale nierinsufficiëntie die worden behandeld met dialyse	--	7 tot 14 mg/kg (0,07 tot 0,14 ml/kg) eenmaal per dag ^{(2) (4)}	10 tot 20 mg/kg (0,10 tot 0,20 ml/kg) eenmaal per dag ^{(3) (5)}

- (1) Levetiracetam drank dient te worden gebruikt voor doses lager dan 250 mg, voor doses die geen veelvoud zijn van 250 mg wanneer het doseringsadvies niet haalbaar is met het nemen van meerdere tabletten en bij patiënten die tabletten niet kunnen inslikken
- (2) Een oplaaddosis van 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) wordt aanbevolen de eerste dag van behandeling met levetiracetam.
- (3) Een oplaaddosis van 15 mg/kg (0,15 ml/kg) wordt aanbevolen de eerste dag van behandeling met levetiracetam.
- (4) Na dialyse wordt een extra dosis van 3,5 tot 7 mg/kg (0,035 tot 0,07 ml/kg) aanbevolen.
- (5) Na dialyse wordt 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 doen onderschatten. Daarom wordt een verlaging van de dagelijkse onderhoudsdosering met 50% aanbevolen als de creatinineklaring $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ is.

Pediatrische patiënten

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

Levetiracetam drank is de galenische vorm die de voorkeur geniet voor gebruik bij zuigelingen en kinderen jonger dan 6 jaar. Bovendien zijn de beschikbare sterktes van de tabletten niet geschikt om de behandeling te starten bij kinderen die minder dan 25 kg wegen, bij patiënten die tabletten niet kunnen inslikken, en bij toediening van doseringen lager dan 250 mg. In alle bovenvermelde gevallen moet Levetiracetam Sandoz worden gebruikt.

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 voorhanden.

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 zuigelingen van 6 tot 23 maanden, kinderen (2 tot 11 jaar) en adolescenten (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 met 10 mg/kg tweemaal per dag om de twee weken tot 30 mg/kg tweemaal per dag. De dosering mag met 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 dosis 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.*

Aanbevelingen voor de dosis bij zuigelingen vanaf de leeftijd van 6 maanden, kinderen en adolescenten:

Gewicht	Startdosering: 10 mg/kg tweemaal per dag	Maximumdosering: 30 mg/kg tweemaal per dag
6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0,6 ml) tweemaal per dag	180 mg (1,8 ml) tweemaal per dag
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 ml) tweemaal per dag	300 mg (3 ml) tweemaal per dag
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 ml) tweemaal per dag	450 mg (4,5 ml) tweemaal per dag

20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) tweemaal per dag	600 mg (6 ml) 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 dosis bij kinderen en adolescenten van 50 kg of meer is dezelfde als bij volwassenen.

Add-ontherapie bij zuigelingen in de leeftijd van 1 maand tot minder dan 6 maanden

De initiële therapeutische dosering is 7 mg/kg tweemaal per dag.

Afhankelijk van de klinische respons en de tolerantie kan de dosering worden verhoogd met 7 mg/kg tweemaal per dag om de twee weken tot de aanbevolen dosis van 21 mg/kg tweemaal per dag. De dosering mag met niet meer dan 7 mg/kg tweemaal per dag worden verhoogd of verlaagd om de twee weken. De laagste doeltreffende dosering moet worden gebruikt.

Zuigelingen moeten de behandeling starten met levetiracetam 100 mg/ml drank.

Aanbevelingen voor de dosis bij zuigelingen in de leeftijd van 1 maand tot minder dan 6 maanden:

Gewicht	Startdosering: 7 mg/kg tweemaal per dag	Maximumdosering: 21 mg/kg tweemaal per dag
4 kg	28 mg (0,3 ml) tweemaal per dag	84 mg (0,85 ml) tweemaal per dag
5 kg	35 mg (0,35 ml) tweemaal per dag	105 mg (1,05 ml) tweemaal per dag
7 kg	49 mg (0,5 ml) tweemaal per dag	147 mg (1,5 ml) tweemaal per dag

Er zijn drie presentaties te verkrijgen:

- een glazen fles van 300 ml met een orale spuit van 10 ml (warmee tot 1.000 mg levetiracetam wordt toegediend) met gradaties van 0,25 ml (overeenstemmend met 25 mg).
Die presentatie moet worden voorgeschreven aan kinderen van 4 jaar en ouder, adolescenten en volwassenen.
- een fles van 150 ml met een orale spuit van 3 ml (waarmee tot 300 mg levetiracetam wordt toegediend) met gradaties van 0,1 ml (overeenstemmend met 10 mg).
Om de accuraatheid van de dosering te verzekeren, moet die presentatie worden voorgeschreven aan zuigelingen en jonge kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot minder dan 4 jaar.
- een fles van 150 ml met een orale spuit van 1 ml (warmee tot 100 mg levetiracetam wordt toegediend) met gradaties van 0,05 ml (overeenstemmend met 5 mg).
Om de accuraatheid van de dosering te verzekeren, moet die presentatie worden voorgeschreven aan zuigelingen in de leeftijd van 1 maand tot minder dan 6 maanden.

Wijze van toediening

De drank kan worden verdund in een glas water of de fles van de baby en kan worden ingenomen met of zonder voedsel. Na orale toediening kan de bittere smaak van levetiracetam worden ervaren.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor een 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 en ernst van aanvallen doen verergeren. Dit paradoxale effect werd meestal gemeld binnen de eerste maand na het begin van het gebruik van levetiracetam of na 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 elektrocardiogram

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 impact op de groei en de puberteit. Maar de langetermijneffecten bij kinderen op het leren, de intelligentie, de groei, de endocriene functie, de puberteit en het vermogen om kinderen te krijgen zijn niet bekend.

Levetiracetam Sandoz bevat methylparahydroxybenzoesaat, vloeibaar maltitol, benzylalcohol en natrium

Dit geneesmiddel bevat methylparahydroxybenzoesaat (E 218), dat allergische reacties (mogelijk late reacties) kan veroorzaken.

Dit geneesmiddel bevat vloeibaar maltitol (E 965). Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat 1,6 microgram benzylalcohol per ml. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken. Intraveneuze toediening van benzylalcohol is in verband gebracht met ernstige bijwerkingen en overlijden bij neonaten ('gaspings'-syndroom). De minimale hoeveelheid benzylalcohol waarbij toxiciteit kan optreden is niet bekend. Benzylalcohol is in verband gebracht met het risico op ernstige bijwerkingen waaronder ademhalingsproblemen bij jonge kinderen door accumulatie. Grote hoeveelheden moeten met voorzichtigheid en alleen indien nodig worden gebruikt, vooral bij personen met een verminderde lever- of nierfunctie, vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose).

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml; dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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 (in de leeftijd van 4 tot 17 jaar) werd bevestigd dat een add-ontherapie met per os toegediend levetiracetam de evenwichtsserumconcentraties van concomitant toegediend carbamazepine en valproaat niet beïnvloedt. De gegevens wijzen 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 (ethinylloestradiol 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 protrombintijd veranderde niet. Gelijktijdige toediening met digoxine, orale anticonceptiva en warfarine had geen invloed op de farmacokinetiek van levetiracetam.

Laxeermiddelen

Er is melding gemaakt van geïsoleerde gevallen van een lagere werkzaamheid van levetiracetam wanneer het osmotische laxiemiddel macrogol gelijktijdig met oraal levetiracetam werd toegediend.

Daarom mag macrogol niet oraal worden ingenomen gedurende één uur voor en één uur na de inname van levetiracetam.

Voedsel en alcohol

De mate van absorptie van levetiracetam werd niet beïnvloed door voedsel, maar de snelheid van absorptie verminderde licht.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen

Vrouwen die kinderen kunnen baren, 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 kunnen 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. Maar als een behandeling met levetiracetam nodig is tijdens de periode van borstvoeding, moet het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging worden genomen.

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 zouden sommige patiënten slaperigheid en andere aan het centrale zenuwstelsel gerelateerde symptomen kunnen 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 of 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 pediatrische patiënten) en in de verschillende goedgekeurde indicaties bij epilepsie.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

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				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
<u>Infecties en parasitaire aandoeningen</u>	Nasofaryngitis			Infectie	
<u>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</u>			Trombocytopenie, leukopenie	Pancytopenie, neutropenie, agranulocytose	
<u>Immuunsysteem-aandoeningen</u>				Reactie op het geneesmiddel met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) ⁽¹⁾ Overgevoeligheid (waaronder angio-oedeem en anafylaxie)	
<u>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</u>		Anorexie	Gewichtsdeling, gewichtstoename	Hyponatriëmie	
<u>Psychische stoornissen</u>		Depressie, vijandigheid,	Zelfmoordpoging, zelfmoord-	Zelfmoord, persoonlijk-	Obsessief-compulsieve

		agressie, angst, insomnia, zenuwachtigheid/prikkelbaarheid	gedachten, psychotische stoornis, abnormaal gedrag, hallucinatie, woede, verwardheid, paniekaanval, labiele affecten/stemmings-schommelingen, agitatie	heidsstoornis, abnormaal denken, delirium	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 elektro-cardiogram	
<u>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</u>		Hoest			
<u>Maagdarmsstelselaandoeningen</u>		Buikpijn, diarree, dyspepsie, braken, nausea		Pancreatitis	
<u>Lever- en galaandoeningen</u>			Abnormale leverfunctietest	Leverfalen, hepatitis	
<u>Huid- en onderhuidaandoeningen</u>		Huiduitslag	Alopecia, eczeem, pruritus	Toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson-syndroom, erythema multiforme	
<u>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</u>			Spierzwakte, spierpijn	Rabdomyolyse en bloed creatine-fosfokinase verhoogd ⁽³⁾	
<u>Nier- en urinewegaandoeningen</u>				Acuut nierletsel	

<u>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</u>		Asthenie/ vermoeidheid			
<u>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</u>			Verwonding		

(1) Zie “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-orgaanovergevoelighedsreacties

Multi-orgaanovergevoelighedsreacties (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 orgaansystemen, voornamelijk de lever. Bij een vermoeden van multi-orgaanovergevoelighedsreactie moet de behandeling met 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 in 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 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 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 wordt 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, gedaald bewustzijnsniveau, ademhalingsdepressie en coma werden waargenomen bij een overdosering van levetiracetam.

Aanpak van overdosering

Na een acute overdosis kan de maag worden geledigd door een maagspoeling of door braken op te wekken. 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 door een verminderde afgifte van Ca^{2+} uit intraneuronale opslagplaatsen. Bovendien heeft het gedeeltelijk de daling op van de door GABA- en glycine gestuurde stroom die wordt veroorzaakt door zink en β -carboline. 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 potentie van hun bescherming tegen aanvallen in het audiogene model van epilepsie bij muizen. Die bevinding wijst erop dat de interactie tussen levetiracetam en het synaptische-vesikeleiwit 2A bijdraagt tot het anti-epileptische werkingsmechanisme van het geneesmiddel.

Farmacodynamische effecten

Levetiracetam beschermt tegen epilepsieaanvallen in een brede rist diersmodellen van partiële en primair veralgemeende epilepsie en heeft geen proconvulsief effect. De primaire metaboliet is onwerkzaam. Bij de mens heeft een activiteit zowel in condities van partiële epilepsie als in condities van veralgemeende epilepsie (epileptiforme ontlading/fotoparoxismale respons) het brede farmacologische werkingsprofiel van levetiracetam bevestigd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Add-ontherapie bij de behandeling van aanvallen van partiële epilepsie met of zonder secundaire veralgemening bij volwassenen, adolescenten, kinderen en zuigelingen vanaf de leeftijd van 1 maand 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 gaande tot 18 weken. Bij analyse van de samengevoegde gegevens was het percentage patiënten waarbij 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 het begin van de studie, 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 het begin van de studie. Bij verdere langetermijnbehandeling was 11,4% van de patiënten epilepsievrij gedurende minstens 6 maanden en was 7,2% epilepsievrij gedurende minstens 1 jaar.

Bij pediatrische patiënten (in de leeftijd van 1 maand tot minder dan 4 jaar) werd de werkzaamheid van levetiracetam aangetoond in een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie, waarin 116 patiënten gedurende 5 dagen werden behandeld. In die studie kregen de patiënten 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg of 50 mg/kg per dag in de vorm van een drank gebaseerd op het doseringsschema volgens hun leeftijd. In deze studie werden een dosering van 20 mg/kg/dag, die werd verhoogd tot 40 mg/kg/dag bij zuigelingen in de leeftijd van één maand tot minder dan zes maanden, en een dosering van 25 mg/kg/dag, die werd verhoogd tot 50 mg/kg/dag bij zuigelingen en kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot minder dan 4 jaar, gebruikt. De totale dagdosering werd tweemaal daags toegediend.

De primaire maat van werkzaamheid was het percentage responders (percentage patiënten bij wie de gemiddelde frequentie van aanvallen van partiële epilepsie per dag met $\geq 50\%$ daalde in vergelijking met het begin van de studie) bij evaluatie door een “blinde” centrale observator op grond van een 48 uursvideo-eeg. De analyse van de werkzaamheid werd uitgevoerd bij 109 patiënten bij wie in het begin van de studie en tijdens de evaluatieperiode een video-eeg van minstens 24 uur was uitgevoerd. 43,6% van de patiënten die met levetiracetam werden behandeld, en 19,6% van de patiënten op de placebo werden als responders beschouwd. De resultaten waren consistent in de verschillende leeftijdsgroepen. Bij verdere langetermijnbehandeling was 8,6% van de patiënten epilepsievrij gedurende minstens 6 maanden en 7,8% 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 veralgemening 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 niet-opgewekte aanvallen van partiële epilepsie of veralgemeende tonisch-clonische aanvallen alleen 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 epilepsievrij 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 epilepsievrij 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 veralgemeende 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 veralgemeende tonisch-clonische aanvallen bij volwassenen en adolescenten vanaf de leeftijd van 12 jaar met idiopathische veralgemeende 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 veralgemeende 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

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. 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.

Gezien zijn volledige en lineaire absorptie kunnen de plasmaconcentraties worden voorspeld uitgaande van de orale dosering van levetiracetam uitgedrukt in mg/kg lichaamsgewicht. Daarom hoeven de plasmaconcentraties van levetiracetam niet te worden gevolgd.

Bij volwassenen en kinderen werd een significante correlatie waargenomen tussen de speeksel- en de plasmaconcentraties (verhouding speeksel-/plasmaconcentratie ging van 1 tot 1,7 met de orale tabletvorm en 4 uur na inname van levetiracetam in de vorm van drank).

Volwassenen en adolescenten

Absorptie

Levetiracetam wordt na orale toediening snel geabsorbeerd. De orale absolute biologische beschikbaarheid ligt dicht bij 100%.

De piekplasmaconcentraties (C_{max}) worden bereikt 1,3 uur na toediening. De evenwichtstoestand wordt bereikt na twee dagen toediening tweemaal per dag.

De piekconcentraties (C_{max}) zijn typisch respectievelijk 31 en 43 µg/ml na een enkele dosis van 1.000 mg en herhaalde toediening van 1.000 mg tweemaal per dag.

De mate van absorptie hangt niet af van de dosis en wordt niet beïnvloed door voedsel.

Distributie

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 waren goed voor maar 0,6% van de dosis.

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 ook de primaire metaboliet 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 (in de leeftijd van 4 tot 12 jaar)

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.

Zuigelingen en kinderen (in de leeftijd van 1 maand tot 4 jaar)

Na toediening van een enkele dosis (20 mg/kg) van een drank met 100 mg/ml aan epileptische kinderen (1 maand tot 4 jaar) werd levetiracetam snel geabsorbeerd en de piekplasmaconcentraties werden waargenomen ongeveer 1 uur na toediening. De farmacokinetische resultaten waren dat de halfwaardetijd korter was (5,3 uur) dan bij volwassenen (7,2 uur) en dat de ogenschijnlijke klaring hoger was (1,5 ml/min/kg) dan bij volwassenen (0,96 ml/min/kg).

Bij een populatiefarmacokinetische analyse bij patiënten in de leeftijd van 1 maand tot 16 jaar correleerde het lichaamsgewicht significant met de ogenschijnlijke klaring (de klaring steeg met het lichaamsgewicht) en het ogenschijnlijke distributievolume. Ook de leeftijd had een invloed op beide parameters. Dat effect was uitgesproken bij jongere zuigelingen, verminderde met de leeftijd en werd verwaarloosbaar rond de leeftijd van 4 jaar.

Bij beide populatiefarmacokinetische analyses steeg de ogenschijnlijke klaring van levetiracetam met ongeveer 20% bij gelijktijdige toediening met een enzyminducerend anti-epilepticum.

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 soortgelijke blootstellingsniveaus als de klinische blootstellingsniveaus en die relevant zouden kunnen zijn voor klinische doeleinden, waren leververanderingen, die wezen 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 $\geq$ 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 wat de standaard eindpunten van ontwikkeling en rijping betreft, 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

Natriumcitraat (voor aanpassing van de pH)

Citroenzuur (voor aanpassing van de pH)

Methylparahydroxybenzoaat (E 218)
Glycerol (E 422)
Acesulfaamkalium (E 950)
Maltitol vloeibaar (E 965)
Frambozenaroma (bevat benzylalcohol)
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar
Houdbaarheid na eerste opening:
7 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De drank is verpakt in een amberkleurige glazen fles (type III) van 300 ml met een witte, kindveilige sluiting (polypropyleen) en in een doos gestoken, die ook een gegradeerde orale spuit van 10 ml (polypropyleen, polyethyleen), een adaptor voor de spuit (polyethyleen) en een patiëntenbijsluiter bevat.

De drank is verpakt in een amberkleurige glazen fles (type III) van 150 ml met een witte, kindveilige sluiting (polypropyleen) en in een doos gestoken, die ook een gegradeerde orale spuit van 3 ml (polypropyleen, polyethyleen), een adaptor voor de spuit (polyethyleen) en een patiëntenbijsluiter bevat.

De drank is verpakt in een amberkleurige glazen fles (type III) van 150 ml met een witte, kindveilige sluiting (polypropyleen) en in een doos gestoken, die ook een gegradeerde orale spuit van 1 ml (polypropyleen, polyethyleen), een adaptor voor de spuit (polyethyleen) en een patiëntenbijsluiter bevat.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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, Hermeslaan 1H, 1831 Machelen

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

BE403401

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 oktober 2011

Datum van verlenging van de vergunning: 2 juni 2016

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 02/2026

Goedkeuringsdatum FAGG: 03/2026