

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levetiracetam Amarox 250 mg, filmomhulde tabletten
Levetiracetam Amarox 500 mg, filmomhulde tabletten
Levetiracetam Amarox 1000 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Levetiracetam Amarox 250 mg, filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 250 mg levetiracetam.

Levetiracetam Amarox 500 mg, filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg levetiracetam.

Levetiracetam Amarox 1000 mg, filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 1000 mg levetiracetam.

Hulpstof(fen) met bekend effect

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Levetiracetam Amarox 250 mg, filmomhulde tabletten
Blauwe, langwerpige, filmomhulde tabletten met breukgleuf aan één zijde en met opdruk 'H' aan één zijde en '87' aan de andere zijde.
De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

Levetiracetam Amarox 500 mg, filmomhulde tabletten
Gele, langwerpige, filmomhulde tabletten met breukgleuf aan één zijde en met opdruk 'H' aan één zijde en '88' aan de andere zijde.
De tablet kan worden verdeeld worden in gelijke doses.

Levetiracetam Amarox 1000 mg, filmomhulde tabletten
Witte, langwerpige, filmomhulde tabletten met breukgleuf aan één zijde en met opdruk 'H' aan één zijde en '91' aan de andere zijde.
De tablet kan worden verdeeld worden in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Levetiracetam is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen en adolescenten vanaf 16 jaar met nieuw gediagnosticeerde epilepsie.

Levetiracetam is geïndiceerd als adjuvante therapie:

- voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen, adolescenten, kinderen en zuigelingen vanaf 1 maand met epilepsie.
- voor de behandeling van myoclonie aanvallen bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met juveniele myoclonische epilepsie.
- voor de behandeling van primaire gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met idiopatische gegeneraliseerde epilepsie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Monotherapie bij volwassenen en adolescenten van 16 jaar en ouder

De aanbevolen aanvangsdosering bedraagt tweemaal daags 250 mg, welke dosering na twee weken verhoogd dient te worden naar een therapeutische dosis van tweemaal daags 500 mg. Afhankelijk van de klinische respons kan de dosis iedere twee weken verhoogd worden met tweemaal daags 250 mg. De maximale dosis bedraagt tweemaal daags 1500 mg.

Add-on therapie bij volwassenen (≥ 18 jaar) en adolescenten (12 tot 17 jaar) met een gewicht van 50 kg of meer

De therapeutische aanvangsdosering bedraagt tweemaal daags 500 mg. Met deze dosering kan op de eerste dag van de behandeling worden begonnen.

Afhankelijk van de klinische respons en de verdraagzaamheid kan de dagelijkse dosis worden verhoogd tot tweemaal daags 1500 mg. De dosis kan iedere twee tot vier weken worden verhoogd of verlaagd met tweemaal daags 500 mg.

Stopzetting

Het wordt aanbevolen de dosering geleidelijk af te bouwen wanneer de behandeling met levetiracetam moet worden stopgezet (bijv. 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 zuigelingen ouder dan 6 maanden, bij kinderen en adolescenten met een gewicht van minder dan 50 kg: verlaging van de dosering dient de stapsgewijze verlaging van tweemaal daags 10 mg/kg iedere twee weken niet te overschrijden; bij zuigelingen jonger dan 6 maanden: verlaging van de dosering dient de stapsgewijze verlaging van tweemaal daags 7 mg/kg iedere twee weken niet te overschrijden).

Speciale populaties

Ouderen (65 jaar en ouder)

Bij oudere patiënten met een verminderde nierfunctie wordt aanbevolen de dosis aan te passen (zie "Nierfunctiestoornis" hieronder).

Nierfunctiestoornis

De dagelijkse dosis moet individueel worden aangepast overeenkomstig de nierfunctie.

Voor het aanpassen van de dosis bij volwassen patiënten wordt verwezen naar onderstaande tabel. Om van deze doseringstabel gebruik te maken is een berekening noodzakelijk van de kreatinineklaring (CL_{cr}) in ml/min van de patiënt. De CL_{cr} in ml/min bij volwassenen en adolescenten met een gewicht van 50 kg of meer, kan worden berekend door bepaling van het serumkreatinine (mg/dl) met gebruikmaking van de volgende formule:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140\text{-leeftijd (jaren)}] \times \text{gewicht (kg)}}{72 \times \text{serumkreatinine (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ voor vrouwen})$$

Daarna wordt wat betreft het lichaamsoppervlak (BSA) de CL_{cr} als volgt aangepast:

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

Aanpassing dosering bij volwassen en adolescentie patiënten met een nierfunctiestoornis en met een gewicht van 50 kg of meer:

Groep	Kreatinineklaring (ml/min/1,73 m ²)	Dosis en frequentie
Normaal	≥ 80	500 tot 1500 mg tweemaal daags
Mild	50-79	500 tot 1000 mg tweemaal daags
Matig	30-49	250 tot 750 mg tweemaal daags
Ernstig	< 30	250 tot 500 mg tweemaal daags
Patiënten met een nierziekte in het eindstadium die dialyse ondergaan ⁽¹⁾	-	500 tot 1000 mg éénmaal daags ⁽²⁾

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

⁽²⁾ Aansluitend op de dialyse wordt een aanvullende dosis van 250 tot 500 mg aanbevolen.

Bij kinderen met een nierfunctiestoornis dient de dosering van levetiracetam te worden aangepast op basis van de nierfunctie daar de klaring van levetiracetam is gerelateerd aan de nierfunctie. Deze aanbeveling is gebaseerd op een studie bij volwassen patiënten met een nierfunctiestoornis.

De CL_{cr} in ml/min/1,73 m² bij jonge adolescenten, kinderen en zuigelingen, kan worden berekend door bepaling van het serumkreatinine (mg/dl) met gebruikmaking van de volgende formule (Schwartz formule):

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

$k_s = 0,45$ voor à terme geboren zuigelingen tot 1 jaar; $k_s = 0,55$ voor kinderen jonger dan 13 jaar en voor adolescente vrouwen;
 $k_s = 0,7$ voor adolescente mannen

Aanpassing dosering bij zuigelingen, kinderen en adolescente patiënten met een nierfunctiestoornis en met een gewicht van minder dan 50 kg:

Groep	Kreatinineklaring (ml/min/1,73 m ²)	Dosis en frequentie ⁽¹⁾	
		Zuigelingen van 1 tot 6 maanden	Zuigelingen van 6 tot 23 maanden, kinderen en adolescenten met een gewicht van minder dan 50 kg
Normaal	≥ 80	7 tot 21 mg/kg (0,07 tot 0,21 ml/kg) tweemaal daags	10 tot 30 mg/kg (0,10 tot 0,30 ml/kg) tweemaal daags
Mild	50-79	7 tot 14 mg/kg (0,07 tot 0,14 ml/kg) tweemaal daags	10 tot 20 mg/kg (0,10 tot 0,20 ml/kg) tweemaal daags
Matig	30-49	3,5 tot 10,5 mg/kg (0,035 tot 0,105 ml/kg) tweemaal daags	5 tot 15 mg/kg (0,05 tot 0,15 ml/kg) tweemaal daags
Ernstig	< 30	3,5 tot 7 mg/kg (0,035 tot 0,07 ml/kg) tweemaal daags	5 tot 10 mg/kg (0,05 tot 0,10 ml/kg) tweemaal daags
Patiënten met een nierziekte in het eindstadium die dialyse ondergaan	--	7 tot 14 mg/kg (0,07 tot 0,14 ml/kg) éénmaal daags ^{(2) (4)}	10 tot 20 mg/kg (0,10 tot 0,20 ml/kg) éénmaal daags ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Levetiracetam oplossing voor oraal gebruik dient te worden gebruikt bij doses lager dan 250 mg, bij doses die niet een veelvoud van 250 mg zijn, wanneer de aanbevolen dosering niet haalbaar is met het innemen van meerdere tabletten en bij patiënten die niet in staat zijn tabletten te slikken.

⁽²⁾ Op de eerste dag van de behandeling met levetiracetam wordt een oplaaddosis van 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) aanbevolen.

⁽³⁾ Op de eerste dag van de behandeling met levetiracetam wordt een oplaaddosis van 15 mg/kg (0,15 ml/kg) aanbevolen.

⁽⁴⁾ Na dialyse wordt een supplementaire dosis van 3,5 tot 7 mg/kg (0,035 tot 0,07 ml/kg) aanbevolen.

⁽⁵⁾ Na dialyse wordt een supplementaire dosis van 5 tot 10 mg/kg (0,05 tot 0,10 ml/kg) aanbevolen.

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een milde tot matige leverfunctiestoornis hoeft de dosis niet te worden aangepast. Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis kan de kreatinineklaring de mate van nierinsufficiëntie onderschatten. Daarom wordt aanbevolen bij een kreatinineklaring < 60 ml/min/1,73m² de dagelijkse onderhoudsdosering met 50 % te verminderen.

Pediatrische patiënten

De arts dient, in overeenstemming met leeftijd, gewicht en dosis, de meest geschikte farmaceutische toedieningsvorm en sterkte voor te schrijven.

De tablet is niet geschikt voor gebruik bij baby's en kinderen jonger dan 6 jaar. Bij deze populatie wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van een levetiracetam oplossing voor oraal gebruik. Daarnaast zijn de beschikbare dosissterktes van de tabletten niet geschikt voor de initiële behandeling bij kinderen met een gewicht van minder dan 25 kg, bij patiënten die niet in staat zijn tabletten te slikken of bij toedieningen van doses lager dan 250 mg. In alle bovengenoemde gevallen dient een levetiracetam oplossing voor oraal gebruik te worden gebruikt.

Monotherapie

Bij kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar is de veiligheid en werkzaamheid van Levetiracetam als monotherapie niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Add-on therapie bij zuigelingen van 6 tot 23 maanden, kinderen (2 tot 11 jaar) en adolescenten (12 tot 17 jaar) met een gewicht van minder dan 50 kg

Voor gebruik bij baby's en kinderen jonger dan 6 jaar heeft een levetiracetam oplossing voor oraal gebruik de voorkeur.

Voor kinderen van 6 jaar en ouder dient Levetiracetam drank te worden gebruikt bij doses lager dan 250 mg, bij doses die niet een veelvoud van 250 mg zijn, wanneer de aanbevolen dosering niet haalbaar is met het innemen van meerdere tabletten en bij patiënten die niet in staat zijn tabletten door te slikken. De laagste effectieve dosis dient te worden gebruikt. De aanvangsdosering voor kinderen of jongeren van 25 kg dient 250 mg tweemaal daags te zijn, met een maximale dosis van 750 mg tweemaal daags. De dosering bij kinderen met een gewicht van 50 kg of meer is gelijk aan die bij volwassenen.

Add-on therapie bij zuigelingen in de leeftijd van 1 tot 6 maanden

Bij zuigelingen dient de oplossing voor oraal gebruik te worden gebruikt.

Wijze van toediening

De filmomhulde tabletten moeten oraal, met voldoende vloeistof worden ingenomen, al dan niet met voedsel. Na orale toediening kan de bittere smaak van levetiracetam worden ervaren. De dagelijkse dosering wordt in twee gelijke giften toegediend.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Nierfunctiestoornis

Bij toediening van Levetiracetam aan patiënten met een nierfunctiestoornis kan een aanpassing van de dosis noodzakelijk zijn. Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis wordt aanbevolen de nierfunctie te bepalen alvorens de dosis vast te stellen (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 zelfmoordgedrag zijn gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met anti-epileptica (waaronder levetiracetam). Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken met anti-epileptica heeft een klein toegenomen risico op zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag aangetoond. Het mechanisme van dit risico is niet bekend.

Patiënten dienen derhalve gecontroleerd te worden op verschijnselen van depressie en/of zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag en een juiste behandeling dient te worden overwogen. Patiënten (en verzorgers van patiënten) moet worden geadviseerd medisch advies in te winnen wanneer zich verschijnselen van depressie en/of zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag voordoen.

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 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.

Pediatrische patiënten

De tablet is niet geschikt voor gebruik bij baby's en kinderen jonger dan 6 jaar.

Beschikbare gegevens bij kinderen duiden niet op invloed op de groei en de puberteit. Bij kinderen blijven langetermijneffecten op leren, intelligentie, groei, endocriene functie, puberteit en de vruchtbaarheid echter onbekend.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Anti-epileptica

Pre-marketing gegevens afkomstig uit klinische studies uitgevoerd met volwassenen duiden erop dat Levetiracetam de serumconcentratie van bestaande anti-epileptica (fenytoïne, carbamazepine, valproïnezuur, fenobarbital, lamotrigine, gabapentine en primidon) niet beïnvloedt en dat deze anti-epileptica de farmacokinetiek van Levetiracetam niet beïnvloeden.

Zoals bij volwassenen is er bij pediatrie patiënten, die tot 60 mg/kg levetiracetam per dag ontvingen, geen bewijs voor klinisch significante geneesmiddelen interacties.

Een retrospectieve beoordeling van farmacokinetische interacties bij kinderen en adolescenten (4 tot 17 jaar) met epilepsie bevestigde dat adjuvante therapie met oraal toegediend levetiracetam de steady state serum concentraties van gelijktijdig toegediend carbamazepine en valproaat niet beïnvloedde. Gegevens suggereren echter een 20% hogere klaring van levetiracetam bij kinderen die enzyminducerende anti-epileptica gebruiken. Aanpassing van de dosis is niet vereist.

Probenecide

Van probenecide (vier maal daags 500 mg), een middel dat de renale tubulaire secretie blokkeert, is aangetoond dat het de renale klaring remt van de primaire metaboliet maar niet van levetiracetam. Niettemin blijft de concentratie van deze metaboliet laag.

Methotrexaat

Van gelijktijdige toediening van levetiracetam en methotrexaat is gerapporteerd dat dit de klaring van methotrexaat verminderde. Het resulteerde in een verhoogde/verlengde methotrexaatbloedspiegel tot potentieel toxische niveaus. De gehalten methotrexaat en levetiracetam moeten nauwkeurig gecontroleerd worden bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met beide geneesmiddelen.

Orale contraceptiva en andere farmacokinetische interacties

Levetiracetam in een dosering van 1000 mg per dag had geen invloed op de farmacokinetiek van orale contraceptiva (ethinyloestradiol en levonorgesterol); endocriene parameters (luteïniseringshormoon en progesteron) werden niet veranderd. Levetiracetam in een dosering van 2000 mg per dag had geen invloed op de farmacokinetiek van digoxine en warfarine; de protrombine tijden werden niet veranderd. Gelijktijdige toediening met digoxine, orale contraceptiva en warfarine beïnvloedde de farmacokinetiek van levetiracetam niet.

Laxeermiddelen

Er zijn geïsoleerde meldingen van verminderde werkzaamheid van levetiracetam wanneer het osmotisch laxeermiddel macrogol gelijktijdig toegediend werd met orale levetiracetam. Daarom mag macrogol niet oraal worden ingenomen één uur voor en één uur na het innemen van levetiracetam.

Voedsel en alcohol

De mate van absorptie van levetiracetam werd niet veranderd door voedsel, maar de absorptiesnelheid was licht verminderd.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen

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 antiepileptica 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 1800 vrouwen, van wie er meer dan 1500 blootgesteld werden in het eerste trimester) duidt niet op een verhoging van het risico op ernstige aangeboren afwijkingen. Er is slechts beperkt bewijs beschikbaar over de neurologische ontwikkeling van kinderen die *in utero* blootgesteld werden aan levetiracetam als monotherapie. Recente epidemiologische onderzoeken (met ongeveer 100 kinderen) duiden echter niet op een verhoogd risico van neurologische ontwikkelingsstoornissen of -vertragingen.

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 zijn van invloed op de concentratie van levetiracetam. Tijdens de zwangerschap zijn verlaagde plasmaconcentraties van levetiracetam waargenomen. Deze daling is meer uitgesproken tijdens het derde trimester (tot 60% van de baseline concentratie vóór de zwangerschap). Bij zwangere vrouwen die behandeld worden met levetiracetam, moet een passende klinische behandeling worden gewaarborgd.

Borstvoeding

Levetiracetam wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daarom wordt het geven van borstvoeding niet aanbevolen.

Indien een behandeling met levetiracetam noodzakelijk is tijdens de periode dat borstvoeding wordt gegeven, dient de verhouding tussen het voordeel en het risico van de behandeling te worden afgewogen tegen het belang van het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

In dierstudies werd geen invloed op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3). Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar. Het potentiële risico bij de mens is onbekend.

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

Levetiracetam heeft een geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vanwege een mogelijk verschillende individuele gevoeligheid kunnen sommige patiënten voornamelijk bij de aanvang van de behandeling of bij het verhogen van de dosis last krijgen van somnolentie of andere aan het centraal zenuwstelsel gerelateerde symptomen.

Daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten die aangeleerde vaardigheden moeten uitvoeren, zoals het besturen van voertuigen of het bedienen van machines. Patiënten wordt aangeraden niet te rijden of machines te bedienen totdat is vastgesteld dat hun vermogen om dergelijke activiteiten uit te voeren niet is aangetast.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen waren nasofaryngitis, somnolentie, hoofdpijn, vermoeidheid en duizeligheid. Het hieronder vermelde bijwerkingenprofiel is gebaseerd op de analyse van het geheel aan gegevens verkregen uit placebogecontroleerde klinische onderzoeken waarin alle indicaties werden onderzocht, waarbij in totaal 3416 patiënten werden behandeld met levetiracetam. Deze gegevens zijn aangevuld met het gebruik van levetiracetam in corresponderende open-label extensieonderzoeken, alsmede de ervaring in de periode na marktintroductie. Het veiligheidsprofiel van levetiracetam is in het

algemeen gelijk voor de verschillende leeftijdsgroepen (volwassenen en pediatrische patiënten) en voor de verschillende goedgekeurde epilepsie-indicaties.

Tabellarisch gerangschikte bijwerkingen

Bijwerkingen afkomstig uit klinische studies (volwassenen, adolescenten, kinderen en zuigelingen >1 maand) en uit post-marketing onderzoek zijn, per orgaansysteem en frequentie, opgenomen in onderstaande tabel. Bijwerkingen worden gerangschikt naar afnemende ernst en hun frequentie wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak: $\geq 1/10$; vaak: $\geq 1/100$, $< 1/10$; soms: $\geq 1/1000$, $< 1/100$; zelden: $\geq 1/10.000$, $< 1/1000$ en zeer zelden: $< 1/10.000$.

Orgaansysteemklassen volgens gegevensbank MedDRA	Frequentie volgens MedDRA			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen	Nasofaryngitis			Infectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Trombocytopenie, leukopenie	Pancytopenie, neutropenie, agranulocytose
Immuunsysteem-aandoeningen				Geneesmiddelgerelateerde eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), Overgevoeligheid (waaronder angiooedeem en anafylaxie)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexie	Gewichtsafname, gewichtstoename	Hyponatriëmie
Psychische stoornissen		Depressie, vijandigheid / agressie, angst, insomnia, nervositeit / irritatie	Zelfmoordpoging, zelfmoordgedachten, psychotische stoornis, afwijkend gedrag, hallucinatie, boosheid, verwardheidstoestand, paniekaanval, emotionele labiliteit/stemmingswisselingen, agitatie	Zelfmoord, persoonlijkheidsstoornis, abnormaal denken, delirium
Zenuwstelselaandoeningen	Somnolentie, hoofdpijn	Convulsie, evenwichtsstoornis, duizeligheid, lethargie, tremor	Amnesie, geheugenstoornis, afwijkende coördinatie/ataxie, paresthesie, aandachtsstoornis	Choreo-athetose, dyskinesie, hyperkinesie, loopstoornis, encefalopathie, verergering van de aanvallen
Oogaandoeningen			Diplopie, wazig zien	
Evenwichtsorganen ooraandoeningen		Vertigo		

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Hoest		
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Abdominale pijn, diarree, dyspepsie, braken, nausea		Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen			Afwijkende leverfunctie-test	Leverfalen, hepatitis
Nier- en urinewegaandoeningen				Acuut nierletsel
Huid- en onderhuid aandoeningen		Uitslag	Alopecia, eczeem, pruritus	Toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson syndroom, erythema multiforme
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Spierzwakte, myalgie	Rabdomyolyse en bloed creatinefosfokinase verhoogd*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie/vermoeidheid		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Verwonding	

* Prevalentie is beduidend hoger bij Japanse patiënten in vergelijking met niet-Japanse patiënten.

Omschrijving bijzondere bijwerkingen

Het risico op anorexia is hoger wanneer levetiracetam gelijktijdig wordt toegediend met topiramaat. In een aantal gevallen van alopecia werd herstel waargenomen nadat levetiracetam werd gestaakt. In sommige gevallen van pancytopenie werd beenmergdepressie vastgesteld.

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

Pediatrische patiënten

In placebogecontroleerde en open-label extensieonderzoeken bij patiënten van 1 maand tot 4 jaar werden in totaal 190 patiënten behandeld met levetiracetam. Van deze patiënten werden er zestig in placebogecontroleerde onderzoeken behandeld met levetiracetam. In placebogecontroleerde en open-label extensieonderzoeken bij patiënten van 4 tot 16 jaar werden in totaal 645 patiënten behandeld met levetiracetam. 233 van deze patiënten werden in placebogecontroleerde onderzoeken behandeld met levetiracetam. In beide pediatrie leeftijdsgroepen werden deze gegevens aangevuld met de ervaring van het gebruik van levetiracetam in de periode na marktintroductie.

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

Het bijwerkingenprofiel van levetiracetam is in het algemeen gelijk voor de verschillende leeftijdsgroepen en de verschillende goedgekeurde epilepsie-indicaties. Bij pediatrische patiënten waren in placebogecontroleerde onderzoeken de veiligheidsgegevens in overeenstemming met het veiligheidsprofiel van levetiracetam bij volwassenen, met uitzondering van gedrags- en psychiatrische bijwerkingen, die vaker voorkwamen bij kinderen dan bij volwassenen. Bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 4 tot 16 jaar werden overgeven (zeer vaak, 11,2%), agitatie (vaak, 3,4%), stemmingswisselingen (vaak, 2,1%), emotionele labiliteit (vaak, 1,7%), agressie (vaak, 8,2%), afwijkend gedrag (vaak, 5,6%) en lethargie (vaak, 3,9%) frequenter gerapporteerd dan in andere leeftijdsgroepen of in het algemene veiligheidsprofiel. Bij baby's en kinderen van 1 maand tot jonger dan 4 jaar werden irritatie (zeer vaak, 11,7%) en afwijkende coördinatie (vaak, 3,3%) frequenter gerapporteerd dan in andere leeftijdsgroepen of in het algemene veiligheidsprofiel.

In een dubbelblind, placebogecontroleerde pediatrische veiligheidsstudie met een "non-inferiority" opzet werden bij kinderen in de leeftijd van 4 tot 16 jaar met partieel beginnende aanvallen de cognitieve en neuropsychologische effecten van Levetiracetam bepaald. Geconcludeerd werd dat Levetiracetam in de per protocol behandelde populatie niet verschilde ("non-inferior") van placebo met betrekking tot de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van de Leiter-R Attention en Memory, Memory Screen Composite score. Bij met Levetiracetam behandelde patiënten duiden de uitkomsten met betrekking tot gedrag en emotioneel functioneren op een verergering van agressief gedrag, zoals gemeten op een gestandaardiseerde en systematische manier, waarbij gebruik werd gemaakt van een gevalideerd instrument (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Echter, proefpersonen die Levetiracetam namen tijdens een langetermijn open label vervolgonderzoek ervoeren in het algemeen geen verslechtering in hun gedrag en emotioneel functioneren; met name de mate van agressief gedrag was niet erger dan tijdens de uitgangssituatie.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdose

Symptomen

Somnolentie, agitatie, agressie, verminderd bewustzijnsniveau, verminderde ademhaling en coma werden waargenomen na een overdosering van Levetiracetam.

Behandeling van overdosering

Na een acute overdosering dient de maag te worden geledigd door maagspoeling of door het opwekken van braken. Er is geen specifiek antidotum voor Levetiracetam. De behandeling van een overdosering is symptomatisch, waarbij hemodialyse kan worden overwogen. Het dialyse-extractie rendement bedraagt 60 % voor levetiracetam en 74 % voor de primaire metabooliet.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Het werkzame bestanddeel levetiracetam is een pyrrolidonderivaat (de S-enantiomeer van alfa-ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine-acetamide) en chemisch niet verwant aan de bestaande anti-epileptisch werkende stoffen.

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van levetiracetam is nog niet volledig opgehelderd. *In vitro* en *in vivo* experimenten doen vermoeden dat levetiracetam geen invloed heeft op de fundamentele karakteristieken van de cel en de normale neurotransmissie.

In vitro studies tonen aan dat levetiracetam de intraneuronale Ca^{2+} concentratie beïnvloedt door een gedeeltelijke inhibitie van N-type Ca^{2+} kanalen en door een vermindering van de afgifte van intraneuronaal Ca^{2+} . Daarnaast heft levetiracetam de door zink en β -carboline geïnduceerde verminderde gevoeligheid van GABA- en glycinekanalen gedeeltelijk op. Bovendien is in *in vitro* studies aangetoond dat levetiracetam bindt aan een specifieke plaats in het hersenweefsel van knaagdieren. Deze bindingsplaats is het synaptische vesikeleiwit 2A waarvan wordt aangenomen dat het betrokken is bij de vesikelfusie en de exocytose van neurotransmitters. De bindingsaffiniteit van levetiracetam en hieraan verwante analogen aan het presynaptische vesikeleiwit 2A correleert met de potentie van levetiracetam en deze analogen tot anti-aanvalsbescherming in het audiogenetische muismodel voor epilepsie. Deze bevindingen doen vermoeden, dat de interactie tussen levetiracetam en het synaptische vesikeleiwit 2A lijkt bij te dragen aan het anti-epileptische werkingsmechanisme van het geneesmiddel.

Farmacodynamische effecten

Levetiracetam induceert een krachtige aanvalsbescherming in een breed scala van diermodellen van zowel partieel als primair gegeneraliseerde aanvallen, zonder dat het een pro-convulsief effect bezit. De primaire metaboliet is inactief. De werkzaamheid bij de mens in zowel partiële als gegeneraliseerde epileptische aandoeningen (epileptiforme ontlading/fotoparoxismale respons) heeft het brede farmacologische profiel van levetiracetam bevestigd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Adjuvante therapie bij de behandeling van partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen, adolescenten, kinderen en zuigelingen vanaf 1 maand met epilepsie.

De werkzaamheid van levetiracetam bij volwassenen is aangetoond in 3 dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken waarin 1000 mg, 2000 mg of 3000 mg/dag werd gegeven, verdeeld over 2 doses, met een behandelingsduur van maximaal 18 weken. Uit een gecombineerde analyse bleek, dat het percentage patiënten dat een afname van het aantal partieel beginnende aanvallen per week van 50% of meer ten opzichte van de basislijn bereikte met een stabiele dosis (12/14 weken) respectievelijk 27,7%, 31,6% en 41,3% bedroeg voor patiënten die 1000, 2000 of 3000 mg levetiracetam kregen en 12,6% voor patiënten die placebo kregen.

Pediatrische patiënten

Bij pediatrische patiënten (4 tot 16 jaar) is de werkzaamheid van levetiracetam vastgesteld in een dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek met 198 patiënten en met een behandelingsduur van 14 weken. In dit onderzoek kregen de patiënten een vaste dosis levetiracetam van 60 mg/kg/dag, verdeeld over twee doses per dag.

Bij 44,6% van de patiënten die werden behandeld met levetiracetam en bij 19,6% van de patiënten die placebo kregen, nam het aantal partieel beginnende aanvallen per week af met 50% of meer ten opzichte van de basislijn. Bij voortgezette langetermijnbehandeling was 11,4% van de patiënten ten minste 6 maanden, en 7,2% ten minste 1 jaar vrij van aanvallen.

Bij pediatrische patiënten (1 maand tot 4 jaar) is de werkzaamheid van levetiracetam vastgesteld in een dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek met 116 patiënten en met een behandelingsduur van 5 dagen. In dit onderzoek kregen de patiënten 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg of 50 mg/kg per dag van de oplossing voor oraal gebruik gebaseerd op het titratieschema behorend bij hun leeftijd. In deze studie werd bij zuigelingen in de leeftijd van 1 tot 6 maanden een dosis van 20 mg/kg/dag tot 40 mg/kg/dag gebruikt; bij zuigelingen vanaf 6 maanden en kinderen tot 4 jaar werd een dosis van 25 mg/kg/dag tot 50 mg/kg/dag gebruikt. De totale dagelijkse dosis werd verdeeld over twee doses per dag.

De primaire maat voor effectiviteit was de responder rate (percentage patiënten met $\geq 50\%$ vermindering in de gemiddelde dagelijkse frequentie van de partieel beginnende aanvallen ten opzichte van de uitgangssituatie) beoordeeld door een centrale geblindeerde lezer en waarbij gebruik werd gemaakt van een 48-uurs video EEG. De effectiviteitsanalyse was gebaseerd op 109 patiënten bij wie zowel in de aanlooperperiode als tijdens de evaluatieperioden ten minste een 24-uurs video EEG was gemaakt. 43,6% van de met levetiracetam behandelde patiënten en 19,6% van de met placebo behandelde patiënten werden als responders beschouwd. Over de gehele leeftijdsgroep waren de resultaten consistent. Bij een voortgezette langetermijnbehandeling was 8,6% van de patiënten ten minste 6 maanden aanvalsvrij en 7,8% was ten minste 1 jaar aanvalsvrij.

35 zuigelingen jonger dan 1 jaar met partieel beginnende aanvallen, van wie slechts 13 kinderen jonger dan 6 maanden, werden blootgesteld in placebogecontroleerde klinische onderzoeken.

Monotherapie bij de behandeling van partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij patiënten vanaf 16 jaar met nieuw gediagnosticeerde epilepsie.

De werkzaamheid van levetiracetam als monotherapie is aangetoond in een dubbelblind "noninferiority" onderzoek in parallelle groepen, waarbij het middel werd vergeleken met carbamazepine met vertraagde afgifte (CR) bij 576 patiënten van 16 jaar en ouder met nieuw of recent gediagnosticeerde epilepsie. De patiënten moesten ofwel niet-geprovoceerde partiële aanvallen hebben ofwel alleen gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen. De patiënten werden willekeurig ingedeeld in een groep die 400 – 1200 mg carbamazepine-CR per dag kreeg of een groep die 1000 – 3000 mg levetiracetam per dag kreeg. De behandelingsduur was, afhankelijk van de respons, maximaal 121 weken.

Bij 73,0% van de met levetiracetam behandelde patiënten en 72,8% van de met carbamazepine-CR behandelde patiënten werd een periode van 6 maanden vrij van aanvallen bereikt; het gecorrigeerde absolute verschil tussen de behandelingen was 0,2% (95% CI: -7,8 8,2). Meer dan de helft van de proefpersonen bleef 12 maanden vrij van aanvallen (respectievelijk 56,6% en 58,5% van de personen die levetiracetam en carbamazepine-CR kregen).

In een onderzoek dat een afspiegeling was van de klinische praktijk, kon bij een beperkt aantal patiënten die reageerden op de adjuvante behandeling met levetiracetam (36 van de 69 volwassen patiënten) de begeleidende anti-epileptische medicatie worden gestaakt.

Adjuvante therapie bij de behandeling van myoclonische aanvallen bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met juveniele myoclonische epilepsie.

Bij patiënten van 12 jaar en ouder met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie met myoclonische aanvallen in verschillende syndromen is de werkzaamheid van levetiracetam vastgesteld in een dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek met een duur van 16 weken. De meeste patiënten hadden juveniele myoclonische epilepsie.

In dit onderzoek werd 3000 mg levetiracetam per dag gegeven, verdeeld over 2 doses.

Bij 58,3% van de patiënten die werden behandeld met levetiracetam en bij 23,3% van de patiënten die placebo kregen, nam het aantal dagen met myoclonische aanvallen per week af met 50% of meer. Bij voortgezette langetermijnbehandeling was 28,6% van de patiënten gedurende ten minste 6 maanden vrij van myoclonische aanvallen en was 21,0% gedurende ten minste 1 jaar vrij van myoclonische aanvallen.

Adjuvante therapie bij de behandeling van primaire gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie.

Bij volwassenen, adolescenten en een beperkt aantal kinderen met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie met primaire gegeneraliseerde tonisch-clonische (PGTC) aanvallen in verschillende syndromen (juvenile myoclonische epilepsie, juveniele epilepsie met absences, kinderepilepsie met absences of epilepsie met Grand Mal aanvallen bij ontwaken) is de werkzaamheid van levetiracetam vastgesteld in een 24 weken durend dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek. In dit onderzoek werd aan volwassenen en adolescenten 3000 mg levetiracetam per dag gegeven en aan kinderen 60 mg/kg/dag, beide verdeeld over 2 doses.

Bij 72,2% van de patiënten die werden behandeld met levetiracetam en bij 45,2% van de patiënten die placebo kregen, nam de frequentie van PGTC-aanvallen per week af met 50% of meer. Bij voortgezette langetermijnbehandeling was 47,4% van de patiënten gedurende ten minste 6 maanden vrij van tonisch-clonische aanvallen en was 31,5% gedurende ten minste 1 jaar vrij van tonisch-clonische aanvallen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Levetiracetam is een sterk oplosbare en permeabele stof. Het farmacokinetische profiel is lineair met weinig *intra*- en *inter*individuele proefpersoonvariabiliteit. Na herhaalde toediening is er geen wijziging van de klaring. Er zijn geen aanwijzingen voor enige relevante geslachts-, ras- of circadiaanse verschillen. Bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten met epilepsie is het farmacokinetische profiel vergelijkbaar.

Dankzij de complete en lineaire absorptie kan, op basis van de orale dosis van levetiracetam uitgedrukt in mg/kg lichaamsgewicht, de plasmaspiegel worden voorspeld. Daarom is het niet noodzakelijk de plasmaspiegel van levetiracetam te controleren.

Bij volwassenen en kinderen is een significante correlatie aangetoond tussen speeksel en plasma concentraties (ratio speeksel/plasma concentraties voor de orale tablet en 4 uur na toediening van de orale oplossing liggen tussen 1 en 1,7).

Volwassenen en adolescenten

Absorptie

Levetiracetam wordt na orale toediening snel geabsorbeerd. De orale absolute biologische beschikbaarheid bedraagt nagenoeg 100 %.

De piekplasmaconcentratie (C_{max}) wordt 1,3 uur na toediening bereikt. Na een tweemaal daagse toediening gedurende twee dagen wordt de steady-state bereikt.

Na toediening van een eenmalige dosis van 1000 mg en een herhaalde dosis van 1000 mg tweemaal daags bedraagt de kenmerkende piekplasmaconcentratie (C_{max}) respectievelijk 31 en 43 µg/ml. De mate van absorptie is onafhankelijk van de dosis en wordt niet veranderd door voedsel.

Verdeling

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

Noch levetiracetam noch de primaire metaboliet worden in belangrijke mate gebonden aan plasmaeiwitten (< 10 %). Het verdelingsvolume van levetiracetam bedraagt ongeveer 0,5 tot 0,7 l/kg. Deze waarde ligt dicht bij het totale watervolume van het lichaam.

Biotransformatie

Levetiracetam wordt bij de mens niet extensief gemetaboliseerd. De belangrijkste stofwisselingsroute (24 % van de dosis) bestaat uit een enzymatische hydrolyse van de acetamide-groep. De productie van de primaire metaboliet ucb L057 wordt niet beïnvloed door de levercytochroom-P450-iso-enzymen. In een groot aantal weefsels, inclusief bloedcellen, was hydrolyse van de acetamidegroep aantoonbaar. De metaboliet ucb L057 is farmacologisch inactief.

Er werden ook twee onbelangrijke metabolieten geïdentificeerd. De ene ontstaat door hydroxylering van de pyrrolidine-ring (1,6 % van de dosis) en de andere door het opengaan van de pyrrolidine-ring (0,9 % van de dosis). Andere, niet geïdentificeerde componenten maakten voor 0,6 % deel uit van de dosis.

Noch voor levetiracetam of voor de primaire metaboliet was *in vivo* sprake van een enantiomere *interconversie*.

In vitro is aangetoond, dat levetiracetam en de primaire metaboliet geen remming veroorzaken van de belangrijkste menselijke levercytochroom-P450-iso-enzymen (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 1A2), glucuronyltransferase (UGT1A1 en UGT1A6), en de activiteit van epoxidehydroxylase. Daarnaast heeft levetiracetam geen effect op de *in vitro* glucuronidatie van valproïnezuur.

In in cultuur gebrachte menselijke hepatocyten had levetiracetam weinig tot geen effect op CYP1A2, SULT1E1 of UGT1A1. Levetiracetam veroorzaakte een lichte inductie van CYP2B6 en CYP3A4. Data uit *in vitro* onderzoek en *in vivo* interactiedata bij orale contraceptiva, digoxine en warfarine geven aan dat *in vivo* geen significante enzym inductie is te verwachten. Daarom is een interactie van Levetiracetam met andere middelen of *vice versa* onwaarschijnlijk.

Eliminatie

De plasmahalfwaardetijd bij volwassenen bedroeg 7±1 uur en was niet afhankelijk van de dosis, de toedieningsroute of een herhaalde toediening. De gemiddelde totale lichaamsklaring bedroeg 0,96 ml/min/kg.

De belangrijkste excretieroute was *via* de urine en bedroeg gemiddeld 95 % van de dosis (ongeveer 93 % van de dosis werd binnen 48 uur uitgescheiden). De excretie *via* de feces bedroeg slechts 0,3 % van de dosis.

De cumulatieve uitscheiding in de urine van levetiracetam en de primaire metaboliet bedroeg respectievelijk 66 % en 24 % van de dosis gedurende de eerste 48 uur.

De renale klaring van levetiracetam en ucb L057 bedraagt respectievelijk 0,6 en 4,2 ml/min/kg. Dit duidt erop dat levetiracetam wordt uitgescheiden door glomerulaire filtratie en vervolgens in de tubuli wordt gereabsorbeerd, en dat de primaire metaboliet ook wordt uitgescheiden door actieve tubulaire secretie én glomerulaire filtratie. De eliminatie van levetiracetam houdt verband met de kreatinineklaring.

Ouderen

Bij ouderen is de halfwaardetijd ongeveer 40 % hoger (10 tot 11 uur). Dit hangt samen met de afname van de nierfunctie in deze populatie (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

De schijnbare lichaamsklaring van zowel levetiracetam als de primaire metaboliet houdt verband met de kreatinineklaring. Daarom wordt aanbevolen bij patiënten met matige of ernstige nierfunctiestoornis op basis van de kreatinineklaring de dagelijkse onderhoudsdosering van Levetiracetam aan te passen (zie rubriek 4.2).

Bij volwassen proefpersonen met terminale nierinsufficiëntie en anurie bedroeg de halfwaardetijd tussen en tijdens de dialyse periode respectievelijk 25 en 3,1 uur.

Tijdens een kenmerkende vier uur durende dialyse-sessie bedroeg de fractionele verwijdering voor levetiracetam 51 %.

Leverfunctiestoornis

Bij personen met een lichte en matige leverfunctiestoornis was er geen relevante wijziging in de klaring van levetiracetam. Bij de meeste personen met een ernstige leverfunctiestoornis was de klaring van levetiracetam met meer dan 50 % verminderd als gevolg van een bijkomende nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Kinderen (4 tot 12 jaar)

Na een eenmalige orale toediening (20 mg/kg) aan kinderen (6 tot 12 jaar) met epilepsie bedroeg de halfwaardetijd van levetiracetam 6,0 uur. De schijnbare lichaamsklaring was ongeveer 30 % hoger dan bij volwassen epileptici.

Na herhaalde orale toediening (20 tot 60 mg/kg/dag) aan kinderen (4 tot 12 jaar) met epilepsie werd levetiracetam snel geabsorbeerd. De piek-plasmaconcentratie werd 0,5 tot 1 uur na toediening waargenomen. Lineaire en dosis proportionele stijgingen werden waargenomen voor de piek-plasma concentraties en de oppervlakte onder de curve. De eliminatie halfwaardetijd bedroeg ongeveer 5 uur. De schijnbare lichaamsklaring was 1,1 ml/min/kg.

Zuigelingen en kinderen (1 maand tot 4 jaar)

Na een eenmalige orale toediening (20 mg/kg) van een 100 mg/ml oplossing voor oraal gebruik aan epileptische kinderen (1 maand tot 4 jaar) werd levetiracetam snel geabsorbeerd en piek-plasmaconcentraties werden ongeveer 1 uur na toediening waargenomen. Farmacokinetische resultaten wijzen erop dat de halfwaardetijd korter was (5,3 uur) dan die bij volwassenen (7,2 uur) en de schijnbare klaring was sneller (1,5 ml/min/kg) dan die bij volwassenen (0,96 ml/min/kg).

In de farmacokinetische populatie analyse, uitgevoerd bij patiënten in de leeftijd vanaf 1 maand tot 16 jaar, was er een significante correlatie tussen het lichaamsgewicht, de schijnbare klaring (met het stijgen van het lichaamsgewicht nam de klaring toe) en het schijnbare distributievolume. De leeftijd had ook een invloed op beide parameters. Dit effect was meer uitgesproken voor de jongere zuigelingen en nam af bij het stijgen van de leeftijd; rondom de leeftijd van 4 jaar was dit effect verwaarloosbaar.

In beide farmacokinetische populatie analyses was sprake van een stijging van de schijnbare klaring van levetiracetam met ongeveer 20% wanneer het gelijktijdig werd toegediend met een enzym inducerend anti-epilepticum.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens, afkomstig uit conventionele studies naar veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel, duiden niet op een speciaal risico voor de mens. Bijwerkingen die niet werden waargenomen in klinische studies maar wel werden gezien bij de rat en in mindere mate bij de muis bij dosis niveaus vergelijkbaar met humane dosis niveaus en met mogelijke relevantie voor klinisch gebruik, waren leververanderingen die duiden op een adaptatie reactie zoals toegenomen gewicht en centrilobulaire hypertrofie, vette infiltratie en toegenomen leverenzymen in het plasma.

Er werden bij ratten bij ouderdieren en F1 generatie geen bijwerkingen waargenomen op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid of het vermogen op voortplanting met dosis tot 1800 mg/kg/dag (6 keer de maximaal aanbevolen humane dosis op basis van mg/m² of op basis van blootstelling).

Twee embryo-foetale ontwikkelingsstudies werden uitgevoerd bij ratten met doses van 400, 1200 en 3600 mg/kg/dag. In slechts één van deze twee studies was bij 3600 mg/kg/dag sprake van een lichte afname in het foetale gewicht die samenging met een marginale toename van skeletveranderingen/ kleine anomalieën. Er was geen effect op de embryonale mortaliteit en geen toename in de incidentie van malformaties. De NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) was bij drachtige vrouwelijke ratten 3600 mg/kg/dag (12 keer de maximaal aanbevolen humane dosis op basis van mg/m²) en bij foetussen 1200 mg/kg/dag.

Vier embryo-foetale ontwikkelingsstudies werden uitgevoerd bij konijnen met doses van 200, 600, 800, 1200 en 1800 mg/kg/dag. De dosis van 1800 mg/kg/dag veroorzaakte een duidelijke maternale toxiciteit en een afname van het foetale gewicht die samenging met een toegenomen incidentie van foetussen met cardiovasculaire anomalieën/skelet veranderingen. De NOAEL bedroeg <200 mg/kg voor de moederdieren en 200 mg/kg/dag voor de foetussen (gelijk aan de maximaal aanbevolen humane dosis op basis van mg/m²).

Met levetiracetam werd een peri- en postnatale ontwikkelingsstudie uitgevoerd bij ratten met doses van 70, 350 en 1800 mg/kg/dag. Voor de F0 wijfjes en voor de overleving, groei en ontwikkeling van de F1 nakomelingen tot aan het spenen bedroeg de NOAEL \geq 1800 mg/kg/dag (6 keer de maximaal aanbevolen humane dosis op basis van mg/m²).

Neonatale en dierstudies bij onvolwassen ratten en honden toonden aan dat er in doseringen tot 1800 mg/kg/dag (6 tot 17 keer de maximaal aanbevolen humane dosis op basis van mg/m²) geen bijwerkingen werden gezien in één van de eindpunten voor wat betreft standaardontwikkeling of geslachtsrijp worden.

Environmental Risk Assessment (ERA)

Het is niet waarschijnlijk dat het gebruik van Levetiracetam in overeenstemming met de productinformatie zal resulteren in een onaanvaardbare invloed op het milieu (zie rubriek 6.6).

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern:

Maïszetmeel:

Croscarmellose-natrium

Povidon (K30)

Colloïdaal watervrij silica

Talk

Magnesiumstearaat

Omhulsel:

Levetiracetam AmaroX 250 mg

Polyvinylalcohol, titaniumdioxide (E171), macrogol 3350, talk en indigokarmijn (E132).

Levetiracetam AmaroX 500 mg

Polivinylalcohol, titaniumdioxide (E171), macrogol 3350, talk en geel ijzeroxide (E172)

Levetiracetam AmaroX 1000 mg

Polivinylalcohol, titaniumdioxide (E171), macrogol 3350 en talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC-aluminium en PVC/PVDC-aluminiumblisterverpakkingen die 10, 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 of 200 filmomhulde tabletten bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Amarox Pharma B.V.
Rouboslaan 32
2252 TR Voorschoten
Nederland

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

RVG 108707 Levetiracetam AmaroX 250 mg, filmomhulde tabletten
RVG 108709 Levetiracetam AmaroX 500 mg, filmomhulde tabletten
RVG 108710 Levetiracetam AmaroX 1000 mg, filmomhulde tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 januari 2012
Datum van laatste verlenging: 9 augustus 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 29 maart 2021