

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levetiracetam Stragen 5 mg/ml, oplossing voor infusie.

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 5 mg levetiracetam.

Elke zak met 100 ml bevat 500 mg levetiracetam.

Hulpstoffen met bekend effect:

Levetiracetam Stragen 5 mg/ml: elke ml bevat 3,50 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing,

pH: 5,3 – 6,0

Osmolariteit (mOsmol/Kg): 270 - 330

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

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

Levetiracetam Stragen is geïndiceerd als aanvullende therapie

- voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen, jongeren tot 18 jaar en kinderen vanaf 4 jaar met epilepsie,
- voor de behandeling van myoklonische aanvallen bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder

- met juveniele myoklonische epilepsie,
- voor de behandeling van primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie.

Levetiracetam Stragen is een alternatief voor patiënten wanneer orale toediening tijdelijk niet mogelijk is.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

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

#### *Partieel beginnende epilepsieaanvallen*

De aanbevolen dosis in een monotherapie (vanaf 16 jaar) en een 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 therapeutische aanvangsdosering bedraagt tweemaal daags 500 mg. Met deze dosering kan op de eerste dag van de behandeling worden begonnen. 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 verdraagzaamheid kan de dagelijkse dosis worden verhoogd tot tweemaal daags 1.500 mg. De dosis kan iedere twee tot vier weken worden verhoogd of verlaagd met tweemaal daags 250 mg of 500 mg.

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

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

### Duur van de behandeling

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

### Stopzetting

Het wordt aanbevolen de dosering geleidelijk af te bouwen wanneer de behandeling met levetiracetam 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 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).

### 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 creatinineklaring (CLcr) in ml/min van de patiënt. De CLcr in ml/min bij volwassenen en jongeren tot 18 jaar met een gewicht van 50 kg of meer kan worden berekend door bepaling van het serumcreatinine (mg/dl) met gebruikmaking van de volgende formule:

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

Daarna wordt de CLcr wat betreft het lichaamsoppervlak (body surface area, BSA) als volgt aangepast:

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

Aanpassing van de dosering bij volwassenen en jongeren tot 18 jaar met een nierfunctiestoornis en met een gewicht van 50 kg of meer:

Groep	Creatinineklaring (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dosis en frequentie
Normaal	≥ 80	500 tot 1.500 mg tweemaal daags
Mild	50-79	500 tot 1.000 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 <sup>(1)</sup>	-	500 tot 1.000 mg eenmaal daags <sup>(2)</sup>

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

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

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

De CLcr in ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bij jonge adolescenten en kinderen kan geschat worden op basis van de serumcreatininewaarde (mg/dl) door middel van de volgende formule (Schwartz-formule):

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

ks = 0,55 voor kinderen jonger dan 13 jaar en voor jonge vrouwen tot 18 jaar; ks=0,7 voor jonge mannen tot 18 jaar

Aanpassing van de dosering bij kinderen en bij jongeren tot 18 jaar met een nierfunctiestoornis en met een gewicht van minder dan 50 kg:

	Groep	Creatinine- klaring (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dosis en frequentie
			Kinderen vanaf 4 jaar en jongeren tot 18 jaar met een gewicht van minder dan 50 kg
5 mg/ml	Normaal	≥ 80	10 tot 30 mg/kg (2 tot 6 ml/kg) tweemaal daags
5 mg/ml	Mild	50-79	10 tot 20 mg/kg (2 tot 4 ml/kg) tweemaal daags
5 mg/ml	Matig	30-49	5 tot 15 mg/kg (1 tot 3 ml/kg) tweemaal daags
5 mg/ml	Ernstig	< 30	5 tot 10 mg/kg (1 tot 2 ml/kg) tweemaal daags
5 mg/ml	Patiënten met en nierziekte in het eindstadium die dialyse ondergaan		0 tot 20 mg/kg (2 tot 4 ml/kg) eenmaal daags <sup>(1)</sup> <sup>(2)</sup>

(1) Op de eerste dag van een behandeling met levetiracetam wordt een oplaaddosis van 15 mg/kg aanbevolen.

(2) Aansluitend op de dialyse wordt een aanvullende dosis van 5 tot 10 mg/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 creatinineklaring de mate van nierinsufficiëntie onderschatten. Daarom wordt aanbevolen bij een creatinineklaring < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de dagelijkse onderhoudsdosering met 50% te verminderen.

#### Pediatrie patiënten

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

#### *Monotherapie*

De veiligheid en werkzaamheid van Levetiracetam Stragen als monotherapie bij kinderen en jongeren tot 16 jaar is niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

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

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

*Aanvullende therapie bij kinderen van 4 tot 11 jaar en bij jongeren (12 tot en met 17 jaar) met een gewicht van minder dan 50 kg*

De therapeutische aanvangsdosering bedraagt tweemaal daags 10 mg/kg.

Afhankelijk van de klinische respons en de verdraagzaamheid kan de dosis verhoogd worden tot tweemaal daags 30 mg/kg. Dosisaanpassingen naar boven of beneden mogen niet groter zijn dan eens per twee weken tweemaal daags 10 mg/kg meer of minder. Voor alle indicaties moet de laagste effectieve dosis worden gebruikt.

*Bij alle indicaties is de dosis voor kinderen van 50 kg of meer is de dosering gelijk aan die van volwassenen.*

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

Aanbevelingen voor dosering bij kinderen en jongeren tot 18 jaar:

Gewicht	Aanvangsdosering:	Maximale dosering:
	10 mg/kg tweemaal daags	30 mg/kg tweemaal daags
15 kg <sup>(1)</sup>	150 mg tweemaal daags	450 mg tweemaal daags
20 kg <sup>(1)</sup>	200 mg tweemaal daags	600 mg tweemaal daags
25 kg	250 mg tweemaal daags	750 mg tweemaal daags
Vanaf 50 kg <sup>(2)</sup>	500 mg tweemaal daags	1.500 mg tweemaal daags

<sup>(1)</sup> De behandeling van kinderen met een gewicht van 25 kg of minder dient bij voorkeur te beginnen met Levetiracetam Stragen 100 mg/ml drank.

<sup>(2)</sup> Bij kinderen en jongeren tot 18 jaar met een gewicht van 50 kg of meer is de dosering gelijk aan die van volwassenen.

#### *Aanvullende therapie bij kleine kinderen en kinderen jonger dan 4 jaar*

De veiligheid en werkzaamheid van levetiracetam bij baby's en kinderen tot 4 jaar is niet vastgesteld.

De momenteel beschikbare gegevens worden in de rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2 beschreven, maar aanbevelingen voor een dosering kunnen niet worden gedaan.

#### Wijze van toediening

Levetiracetam Stragen is alleen bestemd voor intraveneus gebruik. De gebruiksklare oplossing is uitsluitend bestemd voor

eenmalig gebruik. Deze hoeft niet verder te worden verdund en moet intraveneus worden toegediend via een 15 minuten durende intraveneuze infusie.

Letop: De concentratie verschilt van die van andere producten voor intraveneus gebruik die levetiracetam bevatten. Geneesmiddelen met vaste deeltjes of verkleuring mogen niet worden gebruikt.

### **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 te bepalen (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

Bij patiënten die werden behandeld met anti-epileptica (waaronder levetiracetam) zijn zelfmoord, zelfmoordpoging, zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag gerapporteerd. 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 moeten derhalve worden gecontroleerd op verschijnselen van depressie en/of zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag en een juiste behandeling moet worden overwogen. Aan 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.

Het ontbreken van werkzaamheid of verergering van aanvallen is bijvoorbeeld gemeld bij patiënten van aanvallen is bijvoorbeeld gemeld bij patiënten

met epilepsie die samenhangt met mutaties van het spanningsafhankelijke natriumkanal, alfasubeenheid 8 (SCN8A)

#### Verlenging van het QT-interval op het electrocardiogram

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

#### Pediatrische patiënten

Uit de beschikbare gegevens over gebruik door kinderen blijkt geen invloed op de groei en de puberteit. Bij kinderen blijven langetermijneffecten op leren, intelligentie, groei, endocriene functie, puberteit en de vruchtbaarheid echter onbekend.

#### Hulpstoffen:

Levetiracetam Stragen 5 mg/ml bevat 3,50 mg natrium per ml, overeenkomend met 17,5 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Anti-epileptica

Uit pre-marketing gegevens afkomstig uit klinisch onderzoek dat bij volwassenen werd uitgevoerd blijkt 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 geneesmiddeleninteracties.

Een retrospectieve beoordeling van farmacokinetische interacties bij kinderen en jongeren (4 tot en met 17 jaar) met epilepsie bevestigde dat aanvullende behandeling met oraal toegediend levetiracetam de steady-state-concentraties in serum 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

Aangetoond werd dat probenecide (vier maal daags 500 mg), een middel dat de renale tubulaire secretie blokkeert, 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 gehaltes methotrexaat en levetiracetam moeten nauwkeurig gecontroleerd

worden bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met beide geneesmiddelen.



### Orale anticonceptiva en andere farmacokinetische interacties

Levetiracetam in een dosering van 1.000 mg per dag had geen invloed op de farmacokinetiek van orale anticonceptiva (ethinyloestradiol en levonorgestrel); endocriene parameters (luteïniseringshormoon en progesteron) werden niet veranderd. Levetiracetam in een dosering van 2.000 mg per dag had geen invloed op de farmacokinetiek van digoxine en warfarine; de protrombinetijden werden niet veranderd. Gelijktijdige toediening met digoxine, orale anticonceptiva en warfarine beïnvloedde de farmacokinetiek van levetiracetam niet.

### Alcohol

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 Stragen 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 aan 60% van de uitgangswaarde voor de concentratie voorafgaand aan de zwangerschap). Bij zwangere vrouwen die met levetiracetam worden behandeld moet voor een juiste klinische behandeling worden gezorgd.

### Borstvoeding

Levetiracetam wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daarom wordt het geven van borstvoeding niet aanbevolen. Indien echter tijdens de periode dat borstvoeding wordt gegeven een behandeling met levetiracetam noodzakelijk is, moet het voordeel/risico van de behandeling worden afgewogen tegen het belang van het geven van borstvoeding.

### Vruchtbaarheid

In dieronderzoek 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 het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Tengevolge van een mogelijk verschillende individuele gevoeligheid kunnen sommige patiënten voornamelijk bij de aanvang van de behandeling of bij het verhogen van de dosis somnolentie of andere aan het centraal zenuwstelsel gerelateerde symptomen ervaren. Daarom wordt aanbevolen dat patiënten die taken moeten uitvoeren waarvoor vaardigheden nodig zijn, zoals het besturen van voertuigen of het bedienen van machines, de nodige voorzichtigheid in acht nemen. Patiënten wordt aangeraden geen voertuigen te besturen 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

Het hieronder vermelde bijwerkingenprofiel is gebaseerd op de analyse van het geheel aan gegevens verkregen uit placebocontroleerde 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 extensieonderzoeken met open label, alsmede met de ervaringen die zijn opgedaan in de periode na marktintroductie. De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen waren nasofaryngitis, somnolentie, hoofdpijn, vermoeidheid en duizeligheid. Het veiligheidsprofiel van levetiracetam is in het algemeen gelijk voor de verschillende leeftijdsgroepen (volwassenen en pediatrische patiënten) en voor de verschillende goedgekeurde epilepsie-indicaties. Aangezien er sprake was van een beperkte intraveneuze blootstelling aan levetiracetam en aangezien de orale en intraveneuze vormen bio-equivalent zijn, steunt de veiligheidsinformatie van intraveneus gebruik van levetiracetam op die van oraal gebruikt levetiracetam.

### Tabellarisch gerangschikte bijwerkingen

Bijwerkingen afkomstig uit klinisch onderzoek (volwassenen, jongeren tot 18 jaar, kinderen en zuigelingen > 1 maand) en uit post-marketing worden per systeem/orgaanklasse en frequentie weergegeven 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:  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ; zelden:  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$  en zeer zelden  $< 1/10.000$ .

<u>Systeem/orgaan- klassen volgens gegevensbank MedDRA</u>	<u>Frequentie categorie</u>				
	<u>Zeer vaak</u>	<u>Vaak</u>	<u>Soms</u>	<u>Zelden</u>	<u>Zeer zelden</u>
<u>Infecties en parasitaire aandoeningen</u>	Nasofaryngitis			Infectie	
<u>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</u>			Trombocytopenie,	Pancytopenie Neutropenie agranulocytose	
<u>Immuunsysteem aandoeningen</u>				Geneesmiddelenrelateerde eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) Overgevoeligheid (waaronder angiooedeem en anafylaxie)	
<u>Voedings- en stofwisselings- stoornissen</u>		Anorexie	Gewichtsverlies, gewichtstoename	Hyponatriëmie	
<u>Psychische stoornissen</u>		Depressie, vijandigheid / agressie, angst, insomnia, nervositeit/irritatie	Zelfmoordpoging, zelfmoordgedachten, psychotische stoornis, afwijkend gedrag, hallucinaties, boosheid, verwardheidstoestand, paniekaanval, emotionele	Voltooide zelfmoord, persoonlijkheids- stoornis, abnormaal denken, delirium	<u>Obsessiefcompulsieve stoornis<sup>(2)</sup></u>

<u>Zenuwstelselaandoeningen</u>	Slaperigheid, hoofdpijn	Convulsie, evenwichtsstoornis, duizeligheid, lethargie, tremor	Amnesie, geheugenstoornis, afwijkende coördinatie/ataxie, paresthesie, aandachtsstoornis	Choreoathetose, dyskinesie, hyperkinesie, loopstoornis, encefalopathie, ververging van de aanvallen, maligne neuroleptica syndroom <sup>(3)</sup>	
<u>Oogaandoeningen</u>			Diplopie, wazig		
<u>Evenwichtsorgaan- ooraandoeningen</u>		V e rt			
<u>Hartaandoeningen</u>				Elektrocardiogram verlengd QT-interval	
<u>Ademhalingsstelsel- borstkas-en</u>		H o es			

<u>mediastinumaandoeningen</u>				
<u>Maagdarmstelselaandoeningen</u>		Buikpijn, diarree, dyspepsie, braken, misselijkheid		Pancreatitis
<u>Lever- en gal-aandoeningen</u>			Afwijkende 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, myalgie	Rabdomyolyse en bloed creatinefosfokinase verhoogd
<u>Nier- en urinewegaandoeningen</u>				Acuut nierletsel
<u>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</u>		Asthenie/vermoeidheid		
<u>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</u>			Letsels	

<sup>(1)</sup> Zie omschrijving bijzondere bijwerkingen.

<sup>(2)</sup> 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 postmarketings surveillance.

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

### Omschrijving bijzondere bijwerkingen

#### Multi-organovergevoelighedsreacties

Multi-organovergevoelighedsreacties (ook bekend als geneesmiddelgerelateerde reactie 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 over het algemeen met koorts, huiduitslag, gezichtsoedeem, lymfadenopathie, hematologische afwijkingen en kunnen gepaard gaan met betrokkenheid van verschillende orgaan-systemen, voornamelijk de lever. Bij een vermoeden van multi-organovergevoelighedsreactie moet gestopt worden met levetiracetam.

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 stopgezet.

**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.

#### Pediatrie patiënten

In placebogecontroleerde onderzoeken en in extensieonderzoeken met open label bij patiënten in de leeftijd van 1 maand tot 4 jaar werden in totaal 190 patiënten behandeld met levetiracetam. Van deze patiënten werden er zestig (60) in placebogecontroleerde onderzoeken behandeld met levetiracetam. In placebogecontroleerde onderzoeken en in extensieonderzoeken met open label 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 veiligheidsprofiel van levetiracetam is in het algemeen gelijk voor de verschillende leeftijdsgroepen en de verschillende goedgekeurde epilepsie-indicaties. Bij pediatrie 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 jongeren 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 pediatrie veiligheidsonderzoek met een onderzoeksopzet voor het aantonen van non-inferioriteit 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 volgens het protocol behandelde populatie niet verschilde (niet inferieur was ten opzichte) 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). Proefpersonen die levetiracetam namen tijdens een follow-up-onderzoek met open label op lange termijn ervoeren gemiddeld echter 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](http://www.lareb.nl)

## **4.9 Overdosering**

### Symptomen

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

### Behandelen van een overdosis

Er is geen specifiek antidotum voor levetiracetam. De behandeling van een overdosis is symptomatisch, waarbij hemodialyse kan worden overwogen. Het extractierendement bij dialyse 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 bestaande anti-epileptisch werkzame 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*-onderzoeken tonen aan dat levetiracetam de intraneuronale  $Ca^{++}$ -concentratie beïnvloedt door een gedeeltelijke inhibitie van N-type  $Ca^{++}$ -kanalen en door een vermindering van de afgifte van intraneuronaal  $Ca^{++}$ . Daarnaast heeft levetiracetam de door zink en  $\beta$ -carboline geïnduceerde verminderde gevoeligheid van GABA- en glycinekanalen gedeeltelijk op. Bovendien is in *in-vitro*-onderzoek aangetoond dat levetiracetam bindt aan een specifieke plaats in het hersenweefsel van knaagdieren. Deze bindingsplaats is het synaptische vesikel eiwit 2A waarvan wordt aangenomen dat het betrokken is bij de vesikelfusie en de exocytose van neurotransmitters. De rangorde voor bindingsaffiniteit van levetiracetam en hieraan verwante analogen aan het synaptische vesikeleiwit 2A correleert met de potentie van levetiracetam en deze analogen tot bescherming tegen aanvallen in het audiogenetische muismodel voor epilepsie. Deze bevindingen doen vermoeden dat de interactie tussen levetiracetam en het synaptische vesikeleiwit 2A schijnt 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 metabooliet 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

*Aanvullende therapie bij de behandeling van partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen, jongeren tot 18 jaar en kinderen vanaf 4 jaar met epilepsie.*

De werkzaamheid van levetiracetam bij volwassenen is aangetoond in 3 dubbelblinde, placebo-gecontroleerde onderzoeken waarin 1.000 mg, 2.000 mg of 3.000 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 met een stabiele dosis (12/14 weken) een afname van het aantal partieel beginnende aanvallen per week van 50% of meer ten opzichte van de uitgangssituatie bereikte respectievelijk 27,7%, 31,6% en 41,3% bedroeg bij patiënten die 1.000, 2.000 of 3.000 mg levetiracetam kregen, en 12,6% bij patiënten die een placebo kregen.

#### *Pediatrische patiënten*

Bij pediatrische patiënten (4 tot 16 jaar) is de werkzaamheid van levetiracetam vastgesteld in een dubbelblind, placebogecontroleerd 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 een placebo kregen, nam het aantal partieel beginnende aanvallen per week af met 50% of meer ten opzichte van de uitgangssituatie. Bij voortgezette langetermijnbehandeling was 11,4% van de patiënten ten minste 6 maanden, en 7,2% ten minste 1 jaar vrij van aanvallen.

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 non-inferioriteitsonderzoek met parallelle groep met 576 patiënten van 16 jaar en ouder met nieuw of recent gediagnosticeerde epilepsie, waarbij het middel werd vergeleken met carbamazepine met vertraagde afgifte

(CR). De patiënten moesten zijn gepresenteerd met uitsluitend niet-geprovoceerde partiële aanvallen of uitsluitend gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen. De patiënten werden willekeurig ingedeeld in een groep die 400 – 1200 mg carbamazepine-CR per dag kreeg of in een groep die 1.000 – 3.000 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% BI: -7,8 8,2). Meer dan de helft van de proefpersonen bleef 12 maanden vrij van aanvallen (56,6% en 58,5% van de personen die respectievelijk levetiracetam en carbamazepine-CR kregen).

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

#### *Aanvullende therapie bij de behandeling van myoklonische aanvallen bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder met juveniele myoklonische epilepsie.*

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

In dit onderzoek werd 3.000 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 myoklonische aanvallen per week af met 50% of meer. Bij voortgezette langetermijnbehandeling was 28,6% van de patiënten gedurende ten minste 6 maanden vrij van myoklonische aanvallen en was 21,0% gedurende ten minste 1 jaar vrij van myoklonische aanvallen.

#### *Aanvullende therapie bij de behandeling van primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie.*

Bij volwassenen, jongeren tot 18 jaar en een beperkt aantal kinderen met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie met primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische (PGTC) aanvallen in verschillende syndromen (juveniele myoklonische epilepsie, juveniele epilepsie met absences, kinderepilepsie met absences of epilepsie met grandmalaanvallen bij ontwaken) is de werkzaamheid van levetiracetam vastgesteld in een 24 weken durend dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek. In dit onderzoek werd aan volwassenen en jongeren tot 18 jaar 3.000 mg levetiracetam per dag gegeven en aan kinderen 60 mg/kg/dag, beide verdeeld over 2 doses.

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Het farmacokinetisch profiel is bepaald na orale toediening. Een eenmalige dosis van 1.500 mg levetiracetam verdund in 100 ml van een verenigbaar verdunningsmiddel en intraveneus per infuus toegediend gedurende 15 minuten is bio-equivalent aan 1.500 mg (drie tabletten van 500 mg) oraal ingenomen levetiracetam.

De intraveneuze toediening van doses tot 4.000 mg, verdund in 100 ml natriumchloride 0,9% en per infuus gedurende 15 minuten toegediend en van doses tot 2.500 mg, verdund in 100 ml natriumchloride 0,9% en per infuus gedurende 5 minuten toegediend is geëvalueerd. Het farmacokinetische profiel en het veiligheidsprofiel duiden niet op veiligheidsbezwaren.



Levetiracetam is een sterk oplosbare en permeabele stof. Het farmacokinetische profiel is lineair met weinig intra- en interindividuele variabiliteit tussen proefpersonen. Na herhaalde toediening is de klaring ongewijzigd. Het niet-tijdgebonden farmacokinetisch profiel van levetiracetam werd ook bevestigd na een tweemaal daagse intraveneuze infusie van 1500 mg gedurende 4 dagen.

Er zijn geen aanwijzingen voor enige relevante circadiaanse variabiliteit of variabiliteit voor wat betreft geslacht of ras. Bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten met epilepsie is het farmacokinetische profiel vergelijkbaar.

### Volwassenen en jongeren tot 18 jaar

#### Distributie

De piekplasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) die bij 17 proefpersonen werd waargenomen na een eenmalige intraveneuze dosis van 1.500 mg die gedurende 15 minuten per infusie werd toegediend, bedroeg  $51 \pm 19 \mu\text{g/ml}$  (aritmetisch gemiddelde  $\pm$  standaard deviatie).

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de distributie in weefsel bij de mens.

Levetiracetam noch de primaire metaboliet worden in belangrijke mate gebonden aan plasma-eiwitten (<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 acetamidegroep. 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.

Voor levetiracetam noch 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 activiteit van de belangrijkste menselijke levercytochroom-P450-isovormen (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 1A2), van glucuronyltransferase (UGT1A1 en UGT1A6), en van epoxidehydroxylase.

Daarnaast heeft levetiracetam geen effect op de glucuronidatie *in vitro* van valproïnezuur.

In op kweek gezette humane hepatocyten had levetiracetam weinig tot geen effect op CYP1A2, SULTIE1 of UGT1A1. Levetiracetam veroorzaakte een lichte inductie van CYP2B6 en CYP3A4. Data uit *in-vitro*-onderzoek en *in-vivo*-interactiedata bij gebruik van orale anticonceptiva, digoxine en warfarine geven aan dat *in vivo* geen significante enzyminductie is te verwachten. Daarom is een interactie van Levetiracetam Stragen met andere middelen of *vice versa* onwaarschijnlijk.

#### Eliminatie

De plasmahalfwaardetijd bij volwassenen bedroeg  $7 \pm 1$  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 niet alleen door glomerulaire filtratie, maar ook door actieve tubulaire secretie wordt uitgescheiden. De eliminatie van levetiracetam is gecorreleerd aan de creatinineklaring.

#### 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 creatinineklaring. Daarom wordt bij patiënten met matige of ernstige nierfunctiestoornis aanbevolen om de dagelijkse onderhoudsdosering van Levetiracetam Stragen aan te passen op basis van de creatinineklaring (zie rubriek 4.2).

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

Tijdens een normale dialysesessie van 4 uur was de fractionele verwijdering voor levetiracetam 51%.

#### Leverfunctiestoornis

Bij personen met een lichte of matige leverfunctiestoornis trad geen relevante wijziging in de klaring van levetiracetam op. 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)

Bij pediatrische patiënten is de farmacokinetiek na intraveneuze toediening niet onderzocht. Op basis van de farmacokinetische kenmerken van levetiracetam, de farmacokinetiek na intraveneuze toediening bij volwassenen en de farmacokinetiek na orale toediening bij kinderen, wordt echter verwacht dat de blootstelling (AUC) (area under the curve) aan levetiracetam na intraveneuze en orale toediening bij pediatrische patiënten van 4 tot 12 jaar gelijk zal zijn.

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 toediening van een orale dosis (20 tot 60 mg/kg/dag) aan kinderen (4 tot 12 jaar) met epilepsie werd levetiracetam snel geabsorbeerd. De piekplasmaconcentratie werd 0,5 tot 1,0 uur na toediening waargenomen. Lineaire en dosisproportionele stijgingen werden waargenomen voor de piekplasmaconcentraties en de AUC (area under the curve). De halfwaardetijd bedroeg ongeveer 5 uur. De schijnbare lichaamsklaring was 1,1 ml/min/kg.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

Bijwerkingen die niet in klinische onderzoeken zijn waargenomen, maar wel werden gezien bij ratten en in mindere mate bij muizen bij een blootstellingsniveau dat gelijk was aan het blootstellingsniveau bij mensen en die mogelijk relevant zijn voor klinische gebruik waren:

leververanderingen die duiden op een adaptatiereactie zoals gewichtstoename en centrilobulaire hypertrofie, vette infiltratie en toegenomen leverenzymen in het plasma.

Bij ratten werden bij ouderdieren en bij de F1-generatie bij doses tot 1.800 mg/kg/dag (6 keer de maximaal aanbevolen humane dosis op basis van mg/m<sup>2</sup>) geen bijwerkingen waargenomen op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid of op het vermogen tot voortplanten.

Bij ratten werden twee onderzoeken naar embryo-foetale ontwikkeling uitgevoerd, met doses van 400, 1.200 en 3.600 mg/kg/dag. In slechts één van de twee onderzoeken naar embryo-foetale ontwikkeling was bij 3.600 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 van de incidentie van malformaties. De NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) was bij drachtige vrouwelijke ratten 3.600 mg/kg/dag (12 keer de maximaal aanbevolen humane dosis op basis van mg/m<sup>2</sup>) en bij foetussen 1.200 mg/kg/dag.

Vier onderzoeken naar embryo-foetale ontwikkeling werden uitgevoerd bij konijnen met doses van 200, 600, 800, 1200 en 1800 mg/kg/dag. Het dosisniveau van 1800 mg/kg/dag veroorzaakte een duidelijke maternale toxiciteit en een afname van het foetale gewicht wat samenging met een toegenomen incidentie van foetussen met cardiovasculaire anomalieën/skeletveranderingen. De NOAEL bedroeg < 200 mg/kg/dag voor de moederdieren en 200 mg/kg/dag voor de foetussen (gelijk aan de maximaal aanbevolen humane dosis op basis van mg/m<sup>2</sup>).

Bij ratten werd met levetiracetam een peri- en postnataal ontwikkelingsonderzoek uitgevoerd met doses van 70, 350 en 1.800 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 ≥ 1800 mg/kg/dag (6 keer de maximaal aanbevolen humane dosis op basis van mg/m<sup>2</sup>).

Uit neonataal en dieronderzoek bij onvolwassen ratten en honden bleek dat er in doseringen tot 1.800 mg/kg/dag (6 tot 17 keer de maximaal aanbevolen humane dosis op basis van mg/m<sup>2</sup>) geen bijwerkingen werden gezien in één van de eindpunten voor standaardontwikkeling of geslachtsrijp worden.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumacetaat trihydraat  
natriumchloride  
IJsazijnzuur  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

Vanuit microbiologisch standpunt dient het geneesmiddel onmiddellijk te worden gebruikt. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn bewaartijd en bewaarcondities van de bereide oplossing voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker; de bewaartijd is bij een temperatuur van 2 tot 8 °C normaalgesproken niet langer dan 24 uur.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Zak van 100 ml met twee poorten, in een aluminiumfolieverpakking.

De zak is gemaakt van meerdere lagen polyolefine en is voorzien van twee toedieningspoorten met slang, een injectiepoort en een afdraaibare poort met afsluitdopje.

De poorten met slang zijn gemaakt van PP/EVA-materiaal.

Verpakkingsgrootte: 10 zakken in een doos

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Dit geneesmiddel is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik; niet-gebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

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

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

Stragen France SA  
30 Rue Edouard Nieuport  
69008 Lyon  
Frankrijk

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Levetiracetam Stragen 5 mg/ml, oplossing voor infusie RVG 112755

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 september 2014

Datum van laatste verlenging: 19 november 2018

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4 en 4.8: 26 maart 2025