

Levetiracetam Eugia 100 mg/ml, concentratie voor oplossing voor infusie <b>RVG 117951</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2505      Pag. 1 van 18

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levetiracetam Eugia 100 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 100 mg levetiracetam.

Elke 5 ml injectieflacon bevat 500 mg levetiracetam

Hulpstoffen met bekend effect: Elke injectieflacon bevat 19 mg natrium

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie  
Een heldere, kleurloze oplossing.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Levetiracetam Eugia 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 Eugia is geïndiceerd als adjuvante therapie

- voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 4 jaar met epilepsie.
- voor de behandeling van myoclonie aanvallen bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met juveniele myoclonusepilepsie.
- voor de behandeling van primaire generaliseerde tonisch-klonische aanvallen bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie.

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

Levetiracetam Eugia therapie kan worden geïnitieerd met zowel intraveneuze als orale toediening. Conversie naar orale naar intraveneuze toediening kan direct zonder titratie. De totale dagelijkse dosering en frequentie van toediening moet hetzelfde blijven.

*Partieel beginnende epilepsieaanvallen*

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

*Alle indicaties*

Levetiracetam Eugia 100 mg/ml, concentratie voor oplossing voor infusie <b>RVG 117951</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2505      Pag. 2 van 18

*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 dosering worden verhoogd tot tweemaal daags 1500 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 *Pediatrische patiënten* voor dosisaanpassingen op basis van het gewicht.

#### Duur van de behandeling

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

#### Stopzetting

Wanneer met Levetiracetam Eugia moet worden gestopt wordt aanbevolen de dosering geleidelijk af te bouwen (bijvoorbeeld bij volwassenen en adolescenten met een gewicht van 50 kg of meer: 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 een 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 dosering 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 schatting noodzakelijk van de creatinineklaring (CLcr) in ml/min van de patiënt. De CLcr in ml/min bij volwassenen en adolescenten met een gewicht van 50 kg of meer, kan worden geschat 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 wat betreft het lichaamsoppervlak (BSA) de CLcr als volgt aangepast:

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

Levetiracetam Eugia 100 mg/ml, concentratie voor oplossing voor infusie <b>RVG 117951</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2505      Pag. 3 van 18

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

Groep	Creatinineklaring (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	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 <sup>(1)</sup>	-	500 tot 1000 mg eenmaal daags <sup>(2)</sup>

- (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 CLcr in ml/min/1,73m<sup>2</sup> bij jonge adolescenten en kinderen, kan worden geschat door bepaling van het serumcreatinine (mg/dl) met gebruikmaking van de volgende formule (Schwartzformule):

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

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

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

Groep	Creatinineklaring (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Dosis en frequentie
		Kinderen vanaf 4 jaar en adolescenten met een gewicht van minder dan 50 kg
Normaal	> 80	10 tot 30 mg/kg (0,10 tot 0,30 ml/kg) tweemaal daags
Mild	50-79	10 tot 20 mg/kg (0,10 tot 0,20 ml/kg) tweemaal daags
Matig	30-49	5 tot 15 mg/kg (0,05 tot 0,15 ml/kg) tweemaal daags
Ernstig	< 30	5 tot 10 mg/kg (0,05 tot 0,10 ml/kg) tweemaal daags
Patiënten met een nierziekte in het eindstadium die dialyse ondergaan	--	10 tot 20 mg/kg (0,10 tot 0,20 ml/kg) éénmaal daags <sup>(1)(2)</sup>

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

Levetiracetam Eugia 100 mg/ml, concentratie voor oplossing voor infusie <b>RVG 117951</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2505      Pag. 4 van 18

- (2) 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 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.

#### Pediatrische patiënten

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

#### *Monotherapie*

Bij kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar is de veiligheid en werkzaamheid van Levetiracetam Eugia als monotherapie 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 adolescenten (12 tot 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. Veranderingen in de dosering dienen iedere twee weken stapsgewijze verhogingen of verlagingen van tweemaal daags 10 mg/kg niet te overschrijden. De laagste effectieve dosis dient te worden gebruikt bij alle indicaties.

De dosering bij kinderen met een gewicht van 50 kg of meer is gelijk aan die bij volwassenen voor alle indicaties. 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 adolescenten:

Gewicht	Aanvangsdosering: 10 mg/kg tweemaal daags	Maximale dosering: 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	1500 mg tweemaal daags

<sup>(1)</sup> Kinderen met een gewicht van 25 kg of minder dienen bij voorkeur de behandeling te beginnen met Levetiracetam Eugia 100 mg/ml oplossing voor oraal gebruik.

<sup>(2)</sup> De dosering bij kinderen en adolescenten met een gewicht van 50 kg of meer is gelijk aan die bij volwassenen.

*Aanvullende therapie bij zuigelingen en kinderen jonger dan 4 jaar*

Levetiracetam Eugia 100 mg/ml, concentratie voor oplossing voor infusie <b>RVG 117951</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2505      Pag. 5 van 18

De veiligheid en werkzaamheid van Levetiracetam Eugia concentraat voor oplossing voor infusie bij zuigelingen en kinderen jonger dan 4 jaar zijn niet vastgesteld. Op dit moment beschikbare gegevens worden beschreven in de rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen aanbeveling voor dosering worden gemaakt.

#### Wijze van toediening

Levetiracetam Eugia concentraat is alleen voor intraveneus gebruik en de aanbevolen dosis dient in ten minste 100 ml van een verenigbaar verdunningsmiddel te worden verdund. Het dient intraveneus toegediend te worden als een 15 minuten durende intraveneuze infusie (zie rubriek 6.6)

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, 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 Eugia 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

Levetiracetam Eugia 100 mg/ml, concentratie voor oplossing voor infusie <b>RVG 117951</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2505      Pag. 6 van 18

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 met epilepsie die samenhangt met mutaties van het spanningsafhankelijke natriumkanal, alfa-subeenheid 8 (SCN8A).

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

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

#### Pediatrische patiënten

Beschikbare gegevens bij kinderen 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.

#### Hulpstoffen:

##### **250 mg en 500 mg dosering:**

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

##### **1000 mg dosering/10 ml ( twee 5 ml vials):**

Dit middel bevat 38 mg natrium per volume-eenheid, equivalent aan 1,9% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse dosis van 2 gram natrium voor een volwassene.

##### **1500 mg dosering/15 ml (drie 5 ml vials):**

Dit middel bevat 57 mg natrium per volume-eenheid, equivalent aan 2,85% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse dosis van 2 gram natrium voor een volwassene.

## **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 pediatrische 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 adolescenten (4 tot 17 jaar) met epilepsie bevestigde dat adjuvante therapie met oraal toegediend levetiracetam de steady state serumconcentraties van gelijktijdig toegediend carbamazepine en valproaat niet beïnvloedde.

Levetiracetam Eugia 100 mg/ml, concentratie voor oplossing voor infusie <b>RVG 117951</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2505      Pag. 7 van 18

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. Dit resulteerde in een verhoogde/verlengde methotrexaatbloedspiegel tot potentieel toxische niveaus. De gehalten methotrexaat en levetiracetam in het bloed 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 van digoxine, orale contraceptiva 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 anti-epileptica moet plotseling staken van de behandeling met levetiracetam worden vermeden, aangezien dit kan leiden tot doorbraakaanvallen die ernstige gevolgen kunnen hebben voor de vrouw en het ongeboren kind. Indien mogelijk dient de voorkeur te worden gegeven aan monotherapie, omdat behandeling met meerdere anti-epileptica gepaard kan gaan met een hoger risico op aangeboren afwijkingen dan monotherapie, afhankelijk van de gelijktijdig gebruikte anti-epileptica.

#### Zwangerschap

Een grote hoeveelheid postmarketinggegevens van zwangere vrouwen die blootgesteld werden aan levetiracetam als monotherapie (meer dan 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 Keppra 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 kunnen van invloed zijn 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 concentratieuitgangswaarde voor de zwangerschap). Bij zwangere vrouwen die behandeld worden met levetiracetam dient gezorgd te worden voor een juiste klinische behandeling.

Levetiracetam Eugia 100 mg/ml, concentratie voor oplossing voor infusie <b>RVG 117951</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2505      Pag. 8 van 18

### 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, dient het voordeel/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 geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Tengevolge van een mogelijk verschil in 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 geschoolde taken moeten uitvoeren, zoals het besturen van voertuigen of het bedienen van machines, de nodige voorzichtigheid in acht nemen. 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. Aangezien er een beperkte blootstelling was van Levetiracetam Eugia intraveneus gebruik en omdat de orale en intraveneuze formuleringen bioequivalent zijn, zal de veiligheidsinformatie gebruikt worden van Levetiracetam Eugia oraal gebruik.

### Tabel met 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: ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );

niet vaak ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ );

zelden: ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ );

zeer zelden: ( $< 1/10.000$ ).



Levetiracetam Eugia 100 mg/ml, concentratie voor oplossing voor infusie <b>RVG 117951</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2505 Pag. 9 van 18

Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA	Frequentie volgens MedDRA				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer Zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen	Nasofaryngitis			Infectie	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Trombocytopenie, leukopenie	Pancytopenie, Neutropenie agranulocytose	
Immuunsysteemaandoeningen				geneesmiddelen reactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) <sup>(1)</sup> , 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	Obsessief-compulsieve stoornis <sup>(2)</sup>
Zenuwstelselaandoeningen	Somnolentie, hoofdpijn	Convulsie, evenwichtsstoornis, duizeligheid, lethargie, tremor	Amnesie, geheugenstoornis, afwijkende coördinatie/ataxie, paresthesie, aandachtsstoornis	gegeneraliseerde dystonie, dyskinesie, hyperkinesia, loopstoornis, encefalopathie, verergering van de aanvallen, maligne neuroleptica-syndroom <sup>(3)</sup>	
Oogaandoeningen			Diplopie, wazigzien		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Vertigo			
Hartaandoeningen				Elektrocardiogram Verlengd QT-interval	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Hoest			
Maagdarmstelselaandoeningen		Abdominale pijn, diarree, dyspepsie, braken, misselijkheid		Pancreatitis	
Lever- en galaandoeningen			Afwijkende leverfunctietest	Leverfalen, hepatitis	
Nier- en urinewegaandoeningen				Acuut nierletsel	

Levetiracetam Eugia 100 mg/ml, concentratie voor oplossing voor infusie <b>RVG 117951</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2505 Pag. 10 van 18

Huid- en onderhuidaandoeningen		Uitslag	Alopecia , eczeem, pruitus	Epidermolysis acuta toxica, Stevens- Johnson syndroom, erythemamultiforme	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			Spierzwakte, myalgie	Rabdomyolyse en bloed creatinefosfokinas e verhoogd <sup>(3)</sup>	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie/vermoeidheid			
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Verwonding		

<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 postmarketing-surveillance.

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

### Omschrijving van 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 organsystemen, voornamelijk de lever. Bij een vermoeden van multi-organovergevoelighedsreactie moet gestopt worden met levetiracetam.

Het risico op anorexie is hoger wanneer levetiracetam gelijktijdig wordt toegediend met toprimaat. 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 (60) 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 post-marketing ervaring van het gebruik van levetiracetam.

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 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 adolescenten

Levetiracetam Eugia 100 mg/ml, concentratie voor oplossing voor infusie <b>RVG 117951</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2505 Pag. 11 van 18

in de leeftijd van 4 tot 16 jaar werden overgeven (zeer vaak, 11,2%), agitatie (vaak, 3,4%), stemmingswisselingen (vaak, 2,1%), affectabiliteit (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 dubbelblinde, placebocontroleerde pediatrie 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 in de per protocol behandelde populatie levetiracetam 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 met behulp van een gevalideerd instrument (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Echter, proefpersonen die levetiracetam namen tijdens een langetermijn open label vervolgonderzoek ervoeren, over 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](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomen

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

### Behandeling van overdosering

Er is geen specifiek antidotum voor Levetiracetam Eugia. 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 metaboliet.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

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

### Werkingsmechanisme

Levetiracetam Eugia 100 mg/ml, concentratie voor oplossing voor infusie <b>RVG 117951</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2505      Pag. 12 van 18

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 vrijgifte van intraneuronaal opgeslagen  $Ca^{2+}$ . Daarnaast heft levetiracetam de verminderde gevoeligheid van door zink en  $\beta$ -carbolines geïnduceerde GABA- en glycine-afhankelijke kanalen 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 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 proconvulsief 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

*Adjuvante therapie bij de behandeling van partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 4 jaar 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 bereikte van het aantal partieel beginnende aanvallen per week van 50% of meer, ten opzichte van de uitgangswaarde, 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 uitgangswaarde. 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, parallelle groepen, "non-inferiority" vergelijking met carbamazepine met vertraagde afgifte (CR) bij 576

Levetiracetam Eugia 100 mg/ml, concentratie voor oplossing voor infusie <b>RVG 117951</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2505      Pag. 13 van 18

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 hebben. De patiënten werden willekeurig ingedeeld in een groep die 400 – 1200 mg carbamazepine-CR per dag kreeg en 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%-betrouwbaarheidsinterval: -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 primair 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 primair gegeneraliseerde tonisch-clonische (PGTC) aanvallen in verschillende syndromen (juveniele 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**

Het farmacokinetisch profiel is bepaald na orale toediening. Een enkele dosis van 1500 mg levetiracetam verdund in 100 ml van een verenigbaar verdunningsmiddel en intraveneus toegediend

Levetiracetam Eugia 100 mg/ml, concentratie voor oplossing voor infusie <b>RVG 117951</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2505 Pag. 14 van 18

gedurende 15 minuten is bio-equivalent aan 1500 mg levetiracetam orale inname, toegediend als drie 500 mg tabletten.

De intraveneuze toediening per infuus van doses tot 4000 mg opgelost in 100 ml 0,9% natriumchloride, gedurende 15 minuten en doses tot 2500 mg opgelost in 100 ml 0,9% natriumchloride, gedurende 5 minuten werden geëvalueerd. De farmacokinetische en veiligheidsprofielen leverde geen enkele bezorgdheid op over de veiligheid.

Levetiracetam is een sterk oplosbare en permeabele stof. Het farmacokinetische profiel is lineair met een lage intra- en interindividuele variabiliteit. Er is geen wijziging van de klaring na herhaalde toediening. Het tijdonafhankelijk farmacokinetisch profiel van levetiracetam werd ook bevestigd na 1500 mg intraveneuze toediening gedurende 4 dagen met tweemaal daagse dosering. Er zijn geen aanwijzingen voor enige relevante geslachts-, ras- of circadiaanse verschillen. Het farmacokinetisch profiel is vergelijkbaar bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten met epilepsie.

### Volwassenen en adolescenten

#### Verdeling

Piekplasmaconcentratie (C<sub>max</sub>) waargenomen bij 17 proefpersonen na een eenmalige intraveneuze dosis van 1500 mg toegediend gedurende 15 minuten was 51 ± 19 ug / ml (rekenkundig gemiddelde ± standaarddeviatie).

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 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 minder belangrijke 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.

Er werd *in vivo* geen enantiomere interconversie aangetoond, voor zowel levetiracetam als voor de primaire metaboliet.

*In vitro* is aangetoond, dat levetiracetam en de primaire metaboliet geen remming veroorzaken van de belangrijkste menselijke levercytochroom-P450-isovormen (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.

Bij 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

Levetiracetam Eugia 100 mg/ml, concentratie voor oplossing voor infusie <b>RVG 117951</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2505      Pag. 15 van 18

geven aan dat *in vivo* geen significante enzyminductie is te verwachten. Daarom is een interactie van Levetiracetam Eugia 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 ook wordt uitgescheiden door actieve tubulaire secretie bovenop glomerulaire filtratie. De eliminatie van levetiracetam houdt verband met 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 aanbevolen bij patiënten met matige of ernstige nierfunctiestoornis op basis van de creatinineklaring de dagelijkse onderhoudsdosering van Levetiracetam Eugia aan te passen (zie rubriek 4.2).

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

Tijdens een normale vier uur durende dialyse-sessie bedroeg de fractionele verwijdering van 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).

#### Pediatische populatie

##### Kinderen (4 tot 12 jaar)

De farmacokinetiek bij pediatische patiënten is niet onderzocht na intraveneuze toediening. Echter, op basis van de farmacokinetische kenmerken van levetiracetam, de farmacokinetiek bij volwassenen na intraveneuze toediening en bij kinderen na orale toediening, is de blootstelling (AUC) van levetiracetam naar verwachting vergelijkbaar bij pediatische patiënten in de leeftijd van 4 tot 12 jaar na intraveneuze en mondelinge toediening.

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 klaring aan de hand van lichaamsgewicht was ongeveer 30 % hoger dan bij volwassen epileptici.

Levetiracetam Eugia 100 mg/ml, concentratie voor oplossing voor infusie <b>RVG 117951</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2505      Pag. 16 van 18

Na herhaalde orale toediening (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 uur na toediening waargenomen. Lineaire en dosisproportionele stijgingen werden waargenomen voor de piekplasmaconcentraties en de oppervlakte onder de curve (AUC). De eliminatie halfwaardetijd bedroeg ongeveer 5 uur. De schijnbare lichaamsklaring was 1,1 ml/min/kg.

### 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 dosisniveaus vergelijkbaar met humane dosisniveaus 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 concentratie 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 tot voortplanting met doses tot 1800 mg/kg/dag (6 keer de maximaal aanbevolen humane dosis op basis van mg/m<sup>2</sup> of 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 verband houdend 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/m<sup>2</sup>) 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 dosering van 1800 mg/kg/dag veroorzaakte een duidelijke maternale toxiciteit en een afname van het foetale gewicht geassocieerd met een toegenomen incidentie van foetussen met cardiovasculaire/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/m<sup>2</sup>).

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/m<sup>2</sup>).

Neonatale dierstudies 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/m<sup>2</sup>) geen bijwerkingen werden gezien in geen van de eindpunten wat betreft standaardontwikkeling of geslachtsrijping.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen



Levetiracetam Eugia 100 mg/ml, concentratie voor oplossing voor infusie <b>RVG 117951</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2505 Pag. 17 van 18

Natriumchloride  
Natriumacetaatrihydraat  
Azijnzuur, geconcentreerd  
Water voor injectie

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld in rubriek 6.6

## 6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

De chemische en fysische stabiliteit is aangetoond tijdens gebruik gedurende 24 uur bij 2-8°C en bij 15-25 °C.

Vanuit een microbiologisch standpunt, tenzij de methode van openen/verdunnen risico's op microbiële besmetting uitsluit, moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn de bewaartijden en omstandigheden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ongeopende injectieflacons: Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities. Voor de bewaarcondities van het verdunde geneesmiddel, zie rubriek 6.3

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 ml type I tubulaire, heldere glazen injectieflacons afgesloten met donkergrijze broombutyl rubber stop en verzegeld met een aluminium verzegeling met groen gekleurde polypropyleen schijf.

Elke doos bevat 1 en 10 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Zie tabel 1 voor de aanbevolen bereiding en toediening van Levetiracetam Eugia concentraat voor oplossing voor infusie om een totale dagelijkse dosis van 500 mg, 1000 mg, 2000 mg of 3000 mg bereikt is, verdeeld over twee doses.

Tabel 1. Bereiding en toediening van Levetiracetam Eugia voor oplossing voor infusie.

Dosering	Volume	Verduunnings volume	Infusie tijd	Frequentie van toediening	Totale dagelijkse dosis
250 mg	2,5 ml (halve 5 ml injectieflacon)	100 ml	15 minuten	Tweemaal daags	500 mg/dag
500 mg	5 ml (één 5 ml injectieflacon)	100 ml	15 minuten	Tweemaal daags	1000 mg/dag
1000 mg	10 ml (twee 5 ml injectieflacons)	100 ml	15 minuten	Tweemaal daags	2000 mg/dag

Levetiracetam Eugia 100 mg/ml, concentratie voor oplossing voor infusie <b>RVG 117951</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2505 Pag. 18 van 18

1500 mg	15 ml (drie 5 mlinjectieflacons)	100 ml	15 minuten	Tweemaal daags	3000 mg/dag
---------	----------------------------------	--------	------------	----------------	-------------

Dit geneesmiddel is voor eenmalig gebruik, niet gebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

Levetiracetam concentraat voor oplossing voor infusie bleek fysisch verenigbaar en chemisch stabiel gedurende ten minste 24 uur bij menging met de volgende verdunningsmiddelen en bewaard in PVC-zakken bij een gecontroleerde kamertemperatuur van 15-25°C.

oplosmiddelen:

- Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie
- Ringer-lactaat oplossing voor injectie
- Dextrose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie

Geneesmiddelen met deeltjes of verkleuring mogen niet worden gebruikt. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd in overeenstemming lokale voorschriften.

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

Eugia Pharma (Malta) Limited  
Vault 14, Level 2, Valletta  
Waterfront, Floriana  
FRN 1914, Malta

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

Levetiracetam Eugia 100 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie RVG 117951

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 maart 2017

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 24 april 2025