



## Publikus értékelő jelentés

**Termék neve:**

**Levil 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg filmtabletta**

**(levetiracetam)**

**Törzskönyvi szám:**

**OGYI-T-21821**

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja:**

**Meditop Gyógyszeripari Kft. Pilisborosjenő**

**Dátum: 2013. január 16.**

## TARTALOM

<b>NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ</b> .....	3
<b>TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ</b> .....	8
I. Bevezetés .....	9
II. Minőségi szempontok	
II. 1 Bevezetés .....	10
II. 2 Hatóanyag .....	10
II. 3 Gyógyszerkészítmény .....	11
II. 4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok tárgyalása .....	12
III. Nem-klinikai szempontok	
III. 1 Bevezetés .....	13
III. 2 Farmakológia .....	13
III. 3 Farmakokinetika .....	13
III. 4 Toxikológia .....	13
III. 5 Ökotoxikológia/környezeti kockázat elemzése .....	13
III. 6 A nem-klinikai szempontok tárgyalása .....	13
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés .....	14
IV.2 Farmakokinetika	
IV.2.1 Irodalmi adatok .....	14
IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat .....	16
IV.3 Farmakodinámia .....	17
IV.4 Klinikai hatásosság .....	17
IV.5 Klinikai biztonságosság .....	17
IV.6 A klinikai szempontok tárgyalása .....	17
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat .....	18
V.1 A forgalomba hozatal feltételei .....	18
V.2 Alkalmazási előírás .....	19
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával .....	19
<b>MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYILVÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT</b> .....	20

## NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

A Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatósága értékelte a Levil 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg filmtablettákra vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét.

A készítmény hatóanyaga: levetiracetám. Egy tablettát 250 mg vagy 500 mg, vagy 750 mg vagy 1000 mg levetiracetámot tartalmaz.

Egyéb összetevők:

- tablettamag: kroszkarmellóz-nátrium, povidone K-30, vízmentes koloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát;
- filmbevonat:
  - o Levil 250 mg filmtabletta: Opadry 85F18422 white (polivinil-alkohol) – részlegesen hidrolizált, titán-dioxid (E171), makrogol, talkum);
  - o Levil 500 mg filmtabletta: Opadry 85F82874 (polivinil-alkohol – részlegesen hidrolizált, titán-dioxid (E171), makrogol, talkum, sárga vas-oxid (E172);
  - o Levil 750 mg filmtabletta: Opadry 85F84762 (polivinil-alkohol – részlegesen hidrolizált, titán-dioxid (E171), makrogol, talkum, „sunset yellow/yellow FD&C”, alumínium lakk (E110), vörös vas-oxid (E172);
  - o Levil 1000 mg filmtabletta: Opadry 85F18422 (polivinil-alkohol – részlegesen hidrolizált, titán-dioxid (E171), makrogol, talkum).

A Levil filmtabletták átlátszó, szintelen PVC/alumínium buboréksomagolásban találhatók, dobozban. Egyenlő adagokra oszthatók.

A tabletták külseje:

- Levil 250 mg filmtabletta: fehér vagy csaknem fehér színű, hosszúkás alakú, mindkét oldalán domború, törővonallal és L64 jelzéssel ellátva az egyik oldalon, a másik oldal sima felületű;
- Levil 500 mg filmtabletta: sárga színű, hosszúkás alakú, mindkét oldalán domború, törővonallal és L65 jelzéssel ellátva az egyik oldalon, a másik oldal sima felületű;
- Levil 750 mg filmtabletta: rózsaszínű, hosszúkás alakú, mindkét oldalán domború, törővonallal és L66 jelzéssel ellátva az egyik oldalon, a másik oldal sima felületű;
- Levil 1000 mg filmtabletta: fehér vagy csaknem fehér színű, hosszúkás alakú, mindkét oldalán domború, törővonallal és L67 jelzéssel ellátva az egyik oldalon, a másik oldal sima felületű.

A Levil 250 mg, 500 mg, 750 mg, illetve 1000 mg filmtabletta úgynevezett. antiepileptikum, (azaz epilepsziában fellépő görcsrohamok kezelésére szolgáló gyógyszer).

A Levil önmagában alkalmazva úgynevezett. parciális görcsrohamok kezelésére szolgál 16 éves kor feletti betegeknél.

A Levil 250 mg, 500 mg, 750 mg filmtabletta olyan betegeknél, akik már egy másik antiepilepsziás gyógyszert is szednek

- epilepsziában szenvedő felnőttek és 6 évesnél idősebb, illetve 25 kg feletti testtömegű gyermekek – úgynevezett parciális görcsrohamainak;
- úgynevezett juvenilis mioklonusos epilepsziában szenvedő felnőttek és 12 éves kor feletti serdülőkorúak mioklonusos görcsrohamainak;
- úgynevezett idiopátiás generalizált epilepsziában szenvedő felnőttek és 12 éves kor feletti serdülőkorúak primer generalizált tónusos-klónusos görcsrohamainak kezelésére szolgál.

A Levil 1000 mg filmtabletta olyan betegeknél, akik már egy másik antiepilepsziás gyógyszert is szednek

- epilepsziában szenvedő felnőttek és 50 kg feletti testtömegű (12 – 17 éves) serdülőkorúak – úgynevezett parciális görcsrohamainak;
- úgynevezett juvenilis mioklonusos epilepsziában szenvedő felnőttek és 50 kg feletti testtömegű (12 – 17 éves) serdülőkorúak mioklonusos görcsrohamainak;
- idiopátiás generalizált epilepsziában szenvedő felnőttek és 50 kg feletti testtömegű (12-17 éves) serdülőkorúak úgynevezett primer generalizált tónusos-klónusos görcsrohamainak kezelésére szolgál.

### **Tudnivalók a Levil alkalmazása előtt**

A Levil 250 mg, 500 mg, 750 mg, filmtabletta felnőttek, gyermekek, míg a Levil 1000 mg filmtabletta felnőttek és serdülőkorúak kezelésére szolgál.

*Ne szedje* a Levil-t, ha allergiás (túlérzékeny) a levetiracetámra vagy a Levil egyéb összetevőjére.

*A Levil fokozott elővigyázatossággal alkalmazható*, ha Ön vesebetegségben szenved, ekkor kövesse orvosa utasításait. Kezelőorvosa eldöntheti, szükséges-e a gyógyszer adagjának módosítása.

A Levil-t szedő gyermekeknél nem észleltek a növekedésre és a serdülésre gyakorolt hatásokat. Gyermekek esetében azonban a hosszú távú hatásokat tekintve kevés a tapasztalat.

Amennyiben rohamainak súlyosbodását (pl. gyakoribbá válását) észleli, keresse fel kezelőorvosát.

Antiepilepsziás gyógyszerekkel, például Levil-lel kezelt egyéneknél kis számban önkárosító és öngyilkossági gondolatok fordultak elő. Ha bármilyen, depressziós hangulatra utaló tünete és/vagy öngyilkossági gondolata jelentkezne, forduljon kezelőorvosához.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a *jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről*, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

*Terhesség és szoptatás:*

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez. Amennyiben Ön terhes, vagy úgy gondolja, hogy esetleg terhes lehet, tájékoztassa erről kezelőorvosát. A Levil-t a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak nagyon indokolt esetben. Az Ön magzatára gyakorolt esetleges kockázat mértéke ismeretlen. Állatkísérletekben a Levil olyan dózisszintjeinél észleltek szaporodásra gyakorolt nemkívánatos hatásokat, amelyek magasabbak az Ön görcsrohamainak kezeléséhez szükséges dózisoknál. Ennek ellenére a Levil kezelés ideje alatt a szoptatás nem ajánlott.

*A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre:* a Levil hátrányosan befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez, illetve gépek kezeléséhez szükséges képességeit, mivel a Levil hatására álmos lehet. Ez gyakrabban fordulhat elő a kezelés elején, valamint a dózis emelése után. Önnek mindaddig nem szabad gépjárművet vezetnie, illetve gépeket kezelnie, amíg be nem bizonyosodik, hogy a kezelés nem befolyásolja az ilyen tevékenységek végzéséhez szükséges képességeit.

### **Hogyan kell szednie a Levil-t?**

- Adagolás felnőtteknek és 50 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű (12-17 éves) serdülőkorúaknak:
  - o kezelőorvosa utasításának megfelelő számú tablettát vegyen be;
  - o az általában alkalmazott adag: naponta 1000 mg (4 tablettát) és 3000 mg (12 tablettát) között;
  - o a napi adagot két egyenlő részre elosztva, reggel és este kell bevenni, minden nap körülbelül azonos időpontban.
- Adagolás (2-11 éves) gyermekeknek és 50 kg-nál kisebb testtömegű (12-17 éves) serdülőkorúaknak:
  - o a kezelőorvos utasításának megfelelő adagot adja be gyermekének;
  - o az általában alkalmazott adag: naponta 20 mg/testtömeg-kilogramm és 60 mg/testtömeg-kilogramm között;
  - o a napi adagot két egyenlő részre elosztva, reggel és este kell bevenni, minden nap körülbelül azonos időpontban.

A Levil-t beveheti étkezés közben vagy attól függetlenül. Gyógyszer-biztonságossági elővigyázatosságból a Levil kezelés alatt ne fogyasszon alkoholt. Elegendő mennyiségű folyadékkal (pl. egy pohár vízzel) nyelje le a Levil tablettákat.

#### *A kezelés időtartama:*

- a Levil alkalmazása hosszú távú kezelést jelent. Mindaddig folytatnia kell a Levil kezelést, ameddig orvosa ezt előírja Önnek;
- ne hagyja abba a kezelést anélkül, hogy orvosa ezt tanácsolná Önnek, mivel ez súlyosbíthatja görcsrohamait. Amennyiben orvosa úgy dönt, hogy Önnek abba kell hagynia a Levil kezelést, tájékoztatni fogja Önt a Levil adagjának fokozatos csökkentéséről.

*Ha az előírtnál több Levil-t vett be:* keresse fel kezelőorvosát.

*Ha elfelejtette bevenni a Levil-t:* keresse fel kezelőorvosát. Ne vegyen be kétszeres adagot az kihagyott tablettát pótlására.

*A kezelés abbahagyása esetén, hasonlóan más antiepileptikus gyógyszerekhez, a Levil adagját is fokozatosan kell csökkenteni, a rohamok gyakoribbá válásának elkerülése érdekében.*

### **Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, a Levil is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

- Nagyon gyakori mellékhatások: 10 beteg közül 1-nél több betegnél fordulnak elő:
  - o szomnolencia (aluszékonyság);
  - o aszténia (gyengeség)/fáradtság.
  
- Gyakori mellékhatások: 100 beteg közül 1-10 betegnél fordulnak elő:
  - o idegrendszeri tünetek: szédülés (bizonytalanság-érzés), görcsök, fejfájás, hiperkinézia (hiperaktivitás), ataxia (a mozgások ügyetlenebbé válása), tremor (akaratlan remegés), amnézia (emlékezetkiesés), egyensúlyzavar, figyelemzavar (koncentrációs képtelenség), memóriazavar (feledékenység);
  - o pszichiátriai tünetek: izgatottság, depressziós hangulat, érzelmi labilitás / hangulatingadozások, ellenséges érzelmek vagy agresszivitás, éjszakai alvászavar, idegesség vagy ingerlékenység, személyiségzavarok (magatartási problémák), kóros gondolkodás (lassú gondolkodás, koncentrációs zavar);
  - o emésztőszervi panaszok: hasi fájdalom, émelygés, emésztési zavar, hasmenés, hányás;
  - o táplálkozási zavarok: étvágytalanság, testsúlynövekedés;
  - o halló- és egyensúlyszervi zavarok: forgó jellegű szédülés;
  - o szempanaszok: kettős látás, homályos látás;
  - o csont- és izomrendszeri, valamint kötőszöveti rendellenességek: izomfájdalom;
  - o sérülés: baleseti sérülés;
  - o fertőzések: fertőzés, orr-garatúri gyulladás;
  - o légzési zavarok: köhögés (a már korábban kialakult köhögés súlyosbodása);
  - o bőrtünetek: bőrkiütés, ekcéma, viszketés;
  - o a vérképző rendszer zavarai: a vérlemezkek számának csökkenése.
  
- Egyéb, a Levil kezelés során észlelt mellékhatások a következők:
  - o idegrendszeri tünetek: fonákézés (bizsergő érzés) rohamokban jelentkező mozgászavar, akaratlan mozgások
  - o pszichiátriai tünetek: kóros viselkedés, düh, szorongás, zavartság, hallucináció, mentális zavar, öngyilkosság, öngyilkossági kísérlet és öngyilkossági gondolatok;
  - o emésztőrendszeri betegségek: hasnyálmirigy-gyulladás, májelégtelenség, májgyulladás, a májfunkciós vizsgálatok kóros eredményei;
  - o táplálkozási zavarok: testsúlycsökkenés;
  - o bőrtünetek: hajhullás;
  - o a vérképző rendszer zavarai: a vörösvértestek és/vagy a fehérvérsejtek számának csökkenése.

Bizonyos mellékhatások – mint a nappali álmoság, fáradtság és a szédülés gyakrabban jelentkezhetnek a kezelés kezdetén, valamint a gyógyszer adagjának emelésekor. Ezek a hatások azonban idővel csökkenhetnek.

### **Hogyan kell a Levil-t tárolni?**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást, de gyermekektől elzárva tartandó.

## Tudományos összefoglaló

**Ez a jelentés a Levil 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg filmtabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza.**

**Az eljárás 2011. augusztus 29-én fejeződött be.**

**Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.**

## I. INTRODUCTION

In accordance to the Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 *on the Community code relating to medicinal products for human use*, implemented by the Act CXV of 2005 *on Medicinal Products for Human Use and on the Amendment of Other Regulations Related to Medicinal Products* as well as by the Decree 52/2005 (IX. 18.) of the Minister of Health *on placing medicinal products for human use on the market* in Hungary, an application has been submitted to the reference and competent authorities of the Member State concerned.

After careful assessment of the quality as well as the non-clinical and clinical safety and efficacy the National Institute of Pharmacy Directorate of the GYEMSZI issued marketing authorisation for Levil 250 mg, 500 mg, 750 mg and 1000 mg film-coated tablets. The holder of the marketing authorisation is Meditop Gyógyszerpari Kft. Pilisborosjenő, Hungary.

The marketing authorisation was issued on the basis of paragraph 7(1) of the Decree No 52/2005 (18 November 2005) EüM of the Minister of Health on the marketing of medicinal products for human use (generic application) in a national procedure. The reference medicinal product was Keppra film-coated tablets, marketed since 2000 by UCB Pharma (approved *via* a centralised procedure in the European Economic Area).

The reference product used for the bioequivalence study was Keppra 1000 mg film-coated tablets.

The active principle of the product is levetiracetam, an antiepileptic (anticonvulsant).

The product is indicated as monotherapy in the treatment of partial onset seizures with or without secondary generalisation in patients from 16 years of age with newly diagnosed epilepsy.

The detailed indications and the dosage are described in the Summary of Product Characteristics.

## II. QUALITY ASPECTS

### II.1 Introduction

This is a generic application for national marketing authorisation submitted under Article 7(1) of Decree No 52/2005 EüM of the Minister of Health for a known active substance concerning Levil 250 mg, 500 mg, 750 mg and 1000 mg film-coated tablets. The product is applied as essentially similar to Keppra film-coated tablets, marketed since 2000 by UCB Pharma (approved via a centralised procedure).

The active ingredient, Levetiracetam is an antiepileptic. The product is indicated as monotherapy in the treatment of partial onset seizures with or without secondary generalisation in patients from 16 years of age with newly diagnosed epilepsy.

### II.2 Drug Substance

Data on the quality and manufacture of the active substance was provided by the applicant via European Drug Master File (EDMF) procedure. A letter of access to the EDMF was submitted.

INN name: levetiracetam  
Chemical name: (S)-2-(2-oxopirrolidin-1yl) butiramide  
Molecular formula:



The active substance is white crystalline powder. It is freely soluble in methanol. It exhibits polymorphism.

The proposed manufacturing process has been adequately described; critical steps and accompanying in-process controls have been defined to ensure quality of the final compound. In-process controls performed during the synthesis are suitable to control the reaction progress. Appropriate specifications for starting materials, solvents and reagents have been established.

Evidence of the structure has been confirmed by NMR and MS spectroscopy.

Potential impurities originating from starting materials, intermediates, by-products, and degradation products have been discussed in relation to their origin and potential carry-over

into the final drug substance. Residual solvents and heavy metals are routinely controlled. The substance complies with the requirements of the EMA guideline on genotoxic impurities.

The active substance specification is based on the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) monograph on levetiracetam. Additionally, relevant residual solvents, physico-chemical parameters are also specified in accordance with the Ph. Eur. general monograph on *Substances for pharmaceutical use* and the ICH Q6A guideline.

The specifications reflect all relevant quality attributes of the active substance and were found to be adequate to control the quality of the drug substance. The limits set are properly justified.

Testing methods not described in details in the Ph. Eur. are adequately drawn up and sufficiently validated. Reference materials used by the active substance manufacturer and the drug product manufacturer for the control of the substance are adequately characterised

Batch analysis data justify the limits, indicate the good performance of testing methods and demonstrate the batch to batch consistency of the production.

GMP compliance of the active substance manufacture is demonstrated by the applicant.

### **II.3 Medicinal Product**

The aim was to develop a formulation essentially similar to the innovator product Keppra 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg tablets from UCB Pharma SA.

A satisfactory package of data on development pharmaceuticals was presented. Brief discussion on reasons for inclusion and quantity of excipients has been provided. The compositions and the pharmaceutical tests evaluated during development of the final formulation were included in the documentation.

The excipients used in the finished product were povidone, croscarmellose sodium, talc, magnesium stearate, colloidal anhydrous silica, purified water. The film-coating contained talc, titanium dioxide, poly(vinyl alcohol), iron oxide, sunset yellow and macrogol. All excipients used complied with their respective Ph. Eur. monographs, with exception of Opadrys, which complied with an adequate in-house monograph. Compliance of the product with the general monograph of the Ph. Eur. on the *Products with the risk of TSE* has been demonstrated by the applicant.

The film-coated tablets are white to off-white (250 mg, 1000 mg), yellow (500 mg), pink (750 mg), oval, biconvex scored and debossed L64, L65, L66, L67 (respectively) on one side and packed in PVC//Al blisters.

As regards dissolution and impurity profile the product were shown to be similar to the reference product.

Description and flow chart of the manufacturing method was provided. Appropriate in-process controls were included in the manufacturing process. Satisfactory batch formulae were also presented. GMP compliance of the manufacturing site was demonstrated

The finished product specification was adequate. Acceptance criteria were justified with respect to conventional pharmaceutical requirements as required in the relevant dosage form monograph of the Ph. Eur. and the ICH Q6A guideline. Appropriate control strategy was selected. The test methods were described and adequately validated, as appropriate. Batch data were provided and complied with the specification. Certificates of analysis for the batches involved in the bioequivalence study were presented. Certificates of analysis were also provided for the working standard used.

The container closure system of the product was as follows: PVC//Al blisters. Relevant specifications and certificates of analysis were. An adequate IR spectrum for identification of the heat sealable lacquer on the aluminium foil was provided together with confirmation that the primary packaging components were compliant with the requirements of the Ph. Eur. and the relevant Directive 2002/72/EC.

Finished product stability studies were conducted in accordance with the current guidelines. Based on the results, a shelf-life of 3 years with storage condition of “This medicinal product does not require any special storage conditions” was approved.

#### **II.4 Discussion on chemical, pharmaceutical and biological aspects**

The product was shown to consistently meet the current regulatory requirements with respect to qualitative and quantitative content of the active substance and pharmaceutical form until the end of the approved shelf-life. The manufacture and the quality standards applied adequately support the safe use and efficacy of the product.

The Summary of Product Characteristics, package leaflet and label were pharmaceutically acceptable.

There are no objections to approval of Levil from a quality point of view.

### **III. NON-CLINICAL ASPECTS**

#### **III.1 Introduction**

Pharmacodynamic, pharmacokinetic and toxicological properties of levetiracetam are well known. As levetiracetam is a widely used, well-known active substance, no further studies were required and the applicant provided none. Submission of an overview based on literature review was, thus, appropriate.

The preclinical toxicology of levetiracetam was well documented in the literature and no new data were supplied with the current application. Clinical experience and the availability of human data made the need for further preclinical data unnecessary.

#### **III.2 Pharmacology**

The exact way in which levetiracetam works is still unclear but it seems to interfere with a protein called synaptic vesicle protein 2A, which is found in the spaces between nerves and is involved in the release of chemical messengers from nerve cells.

#### **III.3 Pharmacokinetics**

Levetiracetam is a substance of very good solubility and permeability. Its pharmacokinetic profile is linear. For this is widely discussed in the literature, submission of new data was not necessary to support a generic application.

#### **III.4 Toxicology**

No new non-clinical studies were conducted, which is acceptable given that the product concerns a widely-used, well-known active substance.

#### **III.5 Ecotoxicity/environmental risk assessment**

Since Levil tablets are intended for generic substitution, this will not lead to an increased exposure to the environment. An environmental risk assessment is therefore not deemed necessary.

#### **III.6 Discussion on the non-clinical aspects**

It was found appropriate and acceptable that no specific non-clinical studies were performed, as the application was submitted in accordance with rules governing generic applications.

There are no objections to approval of Levil from a non-clinical point of view.

## IV. CLINICAL ASPECTS

### IV.1 Introduction

This assessment report represents an evaluation of the key elements of the information provided by the company in the dossier of a generic application.

### IV.2 Pharmacokinetics

#### *IV.2.1 Literature data*

Levetiracetam is a highly soluble and permeable compound. The pharmacokinetic profile is linear with low intra- and inter-subject variability. There is no modification of the clearance after repeated administration. There is no evidence for any relevant gender, race or circadian variability. The pharmacokinetic profile is comparable in healthy volunteers and in patients with epilepsy.

Due to its complete and linear absorption, plasma levels can be predicted from the oral dose of levetiracetam expressed as mg/kg bodyweight. Therefore there is no need for plasma level monitoring of levetiracetam.

A significant correlation between saliva and plasma concentrations has been shown in adults and children (ratio of saliva/plasma concentrations ranged from 1 to 1.7 for oral tablet formulation and after 4 hours post-dose for oral solution formulation).

*Absorption:* Levetiracetam is rapidly absorbed after oral administration. Oral absolute bioavailability is close to 100 %. Peak plasma concentrations ( $C_{max}$ ) are achieved at 1.3 hours after dosing. Steady-state is achieved after two days of a twice daily administration schedule. The peak concentrations ( $C_{max}$ ) are typically 31 and 43  $\mu\text{g/ml}$  following a single 1,000 mg dose and repeated 1,000 mg twice daily dose, respectively. The extent of absorption is dose-independent and is not altered by food.

*Distribution:* no tissue distribution data are available in humans.

Neither levetiracetam nor its primary metabolites are significantly bound to plasma proteins (< 10 %). The volume of distribution of levetiracetam is approximately 0.5 to 0.7 l/kg, a value close to the total body water volume.

*Biotransformation:* Levetiracetam is not extensively metabolised in humans. The major metabolic pathway (24% of the dose) is an enzymatic hydrolysis of the acetamide group. Production of the primary metabolite, ucb L057, is not supported by liver cytochrome P450 isoforms. Hydrolysis of the acetamide group was measurable in a large number of tissues including blood cells. The metabolite ucb L057 is pharmacologically inactive.

Two minor metabolites were also identified. One was obtained by hydroxylation of the pyrrolidone ring (1.6 % of the dose) and the other one by opening of the pyrrolidone ring 0.9 % of the dose). Other unidentified components accounted only for 0.6 % of the dose.

No enantiomeric interconversion was evidenced *in vivo* for either levetiracetam or its primary metabolite.

*In vitro*, levetiracetam and its primary metabolite have been shown not to inhibit the major human liver cytochrome P450 isoforms (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 and 1A2), glucuronyl transferase (UGT1A1 AND UGT1A6]) and epoxide hydroxylase activities. In addition, levetiracetam does not affect the *in vitro* glucuronidation of valproic acid. In human hepatocytes in culture, levetiracetam had little or no effect on CYP1A2, SULT1E1 or UGT1A1. Levetiracetam caused mild induction of CYP2B6 and CYP3A4. The *in vitro* data and *in vivo* interaction data on oral contraceptives, digoxin and warfarin indicate that no significant enzyme induction is expected *in vivo*. Therefore, the interaction of levetiracetam with other substances, or *vice versa*, is unlikely.

*Elimination*: the plasma half-life in adults was  $7 \pm 1$  hours and did not vary either with dose, route of administration or repeated administration. The mean total body clearance was 0.96 ml/min/kg.

The major route of excretion was via urine, accounting for a mean 95 % of the dose (approximately 93 % of the dose was excreted within 48 hours). Excretion *via faeces* accounted for only 0.3 % of the dose. The cumulative urinary excretion of levetiracetam and its primary metabolite accounted for 66 % and 24 % of the dose, respectively during the first 48 hours. The renal clearance of levetiracetam and ucb L057 is 0.6 and 4.2 ml/min/kg respectively indicating that levetiracetam is excreted by glomerular filtration with subsequent tubular reabsorption and that the primary metabolite is also excreted by active tubular secretion in addition to glomerular filtration. Levetiracetam elimination is correlated to creatinine clearance.

*Elderly*: the half-life is increased by about 40 % (10 to 11 hours). This is related to the decrease in renal function in this population (see section 4.2).

*Renal impairment*: the apparent body clearance of both levetiracetam and of its primary metabolite is correlated to the creatinine clearance. It is therefore recommended to adjust the maintenance daily dose of Keppra, based on creatinine clearance in patients with moderate and severe renal impairment (see section 4.2).

In anuric end-stage renal disease adult subjects the half-life were approximately 25 and 3.1 hours during interdialytic and intradialytic periods, respectively.

The fractional removal of levetiracetam was 51 % during a typical 4-hour dialysis session.

*Hepatic impairment*: in subjects with mild and moderate hepatic impairment, there was no relevant modification of the clearance of levetiracetam. In most subjects with severe hepatic impairment, the clearance of levetiracetam was reduced by more than 50 % due to a concomitant renal impairment (see section 4.2).

*Paediatric population*:

Following single oral dose administration (20 mg/kg) to epileptic children (6 to 12 years), the half-life of levetiracetam was 6.0 hours. The apparent body weight adjusted clearance was approximately 30 % higher than in epileptic adults.

Following repeated oral dose administration (20 to 60 mg/kg/day) to epileptic children (4 to 12 years), levetiracetam was rapidly absorbed. Peak plasma concentration was

observed 0.5 to 1.0 hour after dosing. Linear and dose proportional increases were observed for peak plasma concentrations and area under the curve. The elimination half-life was approximately 5 hours. The apparent body clearance was 1.1 ml/min/kg.

As for infants and children (1 month to 4 years), following single dose administration (20 mg/kg) of a 100 mg/ml oral solution to epileptic children (1 month to 4 years), levetiracetam was rapidly absorbed and peak plasma concentrations were observed approximately 1 hour after dosing. The pharmacokinetic results indicated that half-life was shorter (5.3 h) than for adults (7.2 h) and apparent clearance was faster (1.5 ml/min/kg) than for adults (0.96 ml/min/kg).

In the population pharmacokinetic analysis conducted in patients from 1 month to 16 years of age, body weight was significantly correlated to apparent clearance (clearance increased with an increase in body weight) and apparent volume of distribution. Age also had an influence on both parameters. This effect was pronounced for the younger infants, and subsided as age increased, to become negligible around 4 years of age.

In both population pharmacokinetic analyses, there was about a 20 % increase of apparent clearance of levetiracetam when it was co-administered with an enzyme-inducing AED.

#### *IV.2.2 Bioequivalence study*

To support the application, the applicant submitted one bioequivalence study. .

*Design* : the bioequivalence of Levil 1000 mg tablets with the reference product was established in a single centre, randomized, single dose, laboratory-blinded, 2-period, 2-sequence, crossover study. Only healthy male subjects with a normal weight, cardiac, liver and kidney function and no prior drug use were admitted into a standard crossover trial. A single oral dose was administered under fasting conditions in each study period. Each period was separated by a washout of at least 2 days. Blood samples were collected prior to and 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 36 and 48 hours after drug administration.

*Bioanalytics*: levetiracetam in plasma were analysed using a validated HPLC UV method.

*GCP aspects*: the applicant submitted evidence that the bioequivalence study had been conducted in line with GCP.

*Statistics*: ANOVA was performed on log-transformed pharmacokinetic parameters  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  and  $AUC_{inf}$ . To conclude bioequivalence two one sided 90% confidence intervals were calculated for test by reference ratio of geometric least square mean of  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  and  $AUC_{inf}$

*Results* are summarised in the following Table.

*Biowaiver*: it was requested for 250, 500 and 750 mg strengths. Based on the provided data the biowaiver could have been granted because the composition of the tablets is dose-proportional and the dissolution of tablets is sufficiently similar.

Parameters (Units)	In-transformed Geometric Least Squares Mean (n=27)			90% Confidence Interval (Parametric)
	Test Product B	Reference Product A	Ratio (B/A)%	
C <sub>max</sub> (µg/mL)	32.830	36.149	90.8%	83.66-98.59%
AUC <sub>0-t</sub> (µg.h/mL)	316.567	323.922	97.7%	94.86-100.69%
AUC <sub>0-∞</sub> (µg.h/mL)	338.697	342.286	99.0%	96.63-101.33%

*Conclusion:* results for the primary variables indicated that the 90% confidence intervals test/reference ratio of geometric means for AUC<sub>0-t</sub> and C<sub>max</sub> for levetiracetam lie within acceptable limits. Thus, bioequivalence has been demonstrated between the test and reference products in this study.

#### IV.3 Pharmacodynamics

In man, an activity in both partial and generalised epilepsy conditions (epileptiform discharge/photoparoxysmal response) confirmed the broad spectrum pharmacological profile of levetiracetam.

No new data were been submitted. Such data are not required for an abridged (generic) application provided bioequivalence has been satisfactorily demonstrated.

#### IV.4 Clinical efficacy

No new data were been submitted. Such data are not required for an abridged (generic) application provided bioequivalence has been satisfactorily demonstrated.

#### IV. 5 Clinical safety

With the exception of the data submitted during the bioequivalence study, no new safety data were submitted with this application and none were required. No new or unexpected safety concerns were raised during the bioequivalence study.

#### IV. 6 Discussion on the clinical aspects

Bioequivalence has been demonstrated between the test and reference products successfully. No new or unexpected safety concerns were raised. Thus, there are no objections to approval of Levil from clinical point of view.

## V. OVERALL CONCLUSION, BENEFIT/RISK ASSESSMENT AND RECOMMENDATION

The application concerns a generic version of levetiracetam, an antiasthmatic agent. The active substance is widely and safely used. The application of the present product does not pose any new risk.

Bioequivalence of the submitted medicinal products with the named reference one has been demonstrated.

The submitted documentation is formally adequate and scientifically sound. The quality of the product complies with the requirements. The benefit/risk assessment is positive; there is nothing against granting the marketing authorisation.

### V.1 Conditions to the marketing authorisation

#### *Requirements for specific post-marketing obligations*

Not needed.

#### *Pharmacovigilance system*

The applicant submitted detailed description of its pharmacovigilance system which fulfils the requirements and provides adequate evidence that the holder of the marketing authorisation has the services of a qualified person responsible for pharmacovigilance and has the necessary means for the notification of any adverse reaction suspected, occurring either in the Community or in a third country.

#### *Risk Management Plan*

No Risk Management Plan needs to be submitted according to the EMEA/CHMP/96268/2005 guideline, given that the application has concerned a generic product with no additional safety concerns than identified for the reference product.

#### *Periodic Safety Update Reports (PSUR)*

The applicant requested a 3-year PSUR cycle. It has been accepted.

#### *Legal status*

Prescription-only medicine.

Subcategory: this medicine requires a prescription drawn up by a specialist as well as a specialist's supervision throughout the treatment (mark "SZ").

## **V.2 Summary of Product Characteristics (SmPC)**

The SmPC is in line with that of the reference product and is, therefore, acceptable.

## **V.3 Package Leaflet and user testing**

The package leaflet has been evaluated via a user consultation study in accordance with the requirements of Articles 59(3) and 61(1) of Directive 2001/83/EC. The language used for the purpose of user testing the patient information leaflet was Hungarian.

The results show that the package leaflet meets the criteria for readability as set out in the *Guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use*.

## VI. UPDATE: STEPS TAKEN AFTER THE INITIAL PROCEDURE WITH AN INFLUENCE ON THE PUBLIC ASSESSMENT REPORT

This module reflects the procedural steps and scientific information after the finalisation of the initial procedure.

Scope	Procedure number	Product information affected	Date of start of the procedure	Date of end of procedure	Approval or non approval	Assessment report attached