

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder 100 mg levetiracetam.

Hvert 5 ml hætteglas indeholder 500 mg levetiracetam.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert hætteglas indeholder 19 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Klar, farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Indikationen for Levetiracetam Hospira er monoterapibehandling af voksne og unge over 16 år, som for nyligt har fået stillet diagnosen partiel epilepsi med eller uden sekundær generalisering.

Indikationen for Levetiracetam Hospira er tillægsbehandling

- til voksne, unge og børn over 4 år med partiel epilepsi med eller uden sekundær generalisering.
- til voksne og unge over 12 år med juvenil myoklon epilepsi med myoklone anfald.
- til voksne og unge over 12 år med idiopatisk generaliseret epilepsi med primært generaliserede tonisk-kloniske anfald.

Levetiracetam Hospira koncentrat er et alternativ til patienter, når oral administration midlertidigt ikke er mulig.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Levetiracetam-behandling kan indledes med enten intravenøs eller oral administration.

Overgang til eller fra oral til intravenøs administration kan foretages direkte uden titrering. Den totale daglige dosis og antal indgivelser bør være de samme.

Partielle anfald

Den anbefalede dosering ved monoterapi (fra 16 år) og tillægsbehandling er den samme; som beskrevet nedenfor.

Alle indikationer

Voksne (≥ 18 år) og unge (12 til 17 år), som vejer 50 kg eller mere

Den initiale terapeutiske dosis er 500 mg to gange dagligt. Man kan starte med denne dosering fra den første behandlingsdag. Der kan imidlertid gives en lavere initialdosis på 250 mg to gange dagligt baseret på lægens vurdering af anfaldsreduktion i forhold til potentielle bivirkninger. Dette kan øges til 500 mg to gange dagligt efter to uger.

Afhængigt af klinisk effekt og tolerabilitet kan den daglige dosis øges til 1.500 mg to gange dagligt. Dosisændring kan gennemføres med en dosisøgning eller -reduktion på 250 mg eller 500 mg to gange dagligt hver anden til fjerde uge.

Unge (12 til 17 år), som vejer under 50 kg, og børn over 4 år

Lægen bør ordinere den mest hensigtsmæssige lægemiddelform, pakningsstørrelse og styrke afhængigt af vægt, alder og dosis. Se afsnittet *Pædiatrisk population* for dosisjusteringer baseret på vægt.

Behandlingsvarighed

Der er ingen erfaring med intravenøs indgivelse af levetiracetam i mere end 4 dage.

Seponering

Hvis behandlingen med levetiracetam skal afbrydes, anbefales det at seponere gradvist (f.eks. for voksne og unge, som vejer mere end 50 kg: reduktion med 500 mg to gange dagligt hver anden til fjerde uge; for børn og unge, som vejer under 50 kg: dosis bør ikke reduceres med mere end 10 mg/kg to gange dagligt hver anden uge).

Særlige populationer

Ældre (65 år og derover)

Dosisjustering anbefales hos ældre patienter med nedsat nyrefunktion (se "Nedsat nyrefunktion" nedenfor).

Nedsat nyrefunktion

Den daglige dosis skal justeres individuelt i forhold til nyrefunktion.

Dosis hos voksne skal justeres i henhold til nedenstående tabel. For at anvende denne doseringstabel er det nødvendigt at beregne patientens kreatininclearance (CL_{Cr}) i ml/min. Hos voksne og unge, som vejer over 50 kg, kan CL_{Cr} i ml/min beregnes ud fra serum-kreatinin (mg/dl) ved at anvende følgende formel:

$$\text{CL}_{\text{Cr}} (\text{ml/min}) = \frac{[140 - \text{alder} (\text{år})] \times \text{vægt} (\text{kg})}{72 \times \text{serum-kreatinin} (\text{mg/dl})} \quad (\times 0,85 \text{ for kvinder})$$

Derefter justeres CL_{Cr} for legemsoverfladeareal (BSA) på følgende måde:

$$\text{CL}_{\text{Cr}} (\text{ml/min}/1,73 \text{ m}^2) = \frac{\text{CL}_{\text{Cr}} (\text{ml/min})}{\text{Personens BSA} (\text{m}^2)} \times 1,73$$

Dosisjustering for voksne og unge patienter med nedsat nyrefunktion, som vejer mere end 50 kg:

Nyrefunktion	Kreatininclearance (ml/min/1.73m ²)	Dosis og hyppighed
Normal	≥ 80	500 til 1.500 mg to gange dagligt
Let nedsat	50-79	500 til 1.000 mg to gange dagligt
Moderat nedsat	30-49	250 til 750 mg to gange dagligt
Svært nedsat	< 30	250 til 500 mg to gange dagligt
Patienter i slutstadiet af nyresygdom, som er i dialyse ⁽¹⁾	-	500 til 1.000 mg en gang dagligt ⁽²⁾

⁽¹⁾ En 750 mg støddosis anbefales på første behandlingsdag med levetiracetam.

⁽²⁾ Efter dialyse anbefales 250 til 500 mg som supplerende dosis.

Hos børn med nedsat nyrefunktion skal levetiracetam -dosis justeres i forhold til nyrefunktionen, da levetiracetamclearance afhænger af nyrefunktionen. Denne anbefaling er baseret på et studie med voksne patienter med nedsat nyrefunktion.

CLcr i ml/min/1,73 m² kan hos unge teenagere og børn beregnes ud fra serum-kreatinin (mg/dl) ved at anvende følgende formel (Schwartz formel):

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

ks= 0,55 hos børn under 13 år og hos unge kvinder; ks= 0,7 hos unge drenge.

Dosisjustering for børn og unge, som vejer mindre end 50 kg, med nedsat nyrefunktion:

Nyrefunktion	Kreatininclearance (ml/min/1,73m ²)	Dosis og hyppighed
		Børn over 4 år og unge som vejer under 50 kg
Normal	≥ 80	10-30 mg/kg (0,10 til 0,30 ml/kg) to gange dagligt
Let nedsat	50-79	10-20 mg/kg (0,10 til 0,20 ml/kg) to gange dagligt
Moderat nedsat	30-49	5-15 mg/kg (0,05 til 0,15 ml/kg) to gange dagligt
Svært nedsat	< 30	5-10 mg/kg (0,05 til 0,10 ml/kg) to gange dagligt
Patienter i slutstadiet af nyresygdom, som er i dialyse	--	10-20 mg/kg (0,10 til 0,20 ml/kg) én gang dagligt ^{(1) (2)}

⁽¹⁾ En 15 mg/kg (0,15 ml/kg) støddosis anbefales på den første behandlingsdag med levetiracetam.

⁽²⁾ Efter dialyse anbefales 5 til 10 mg/kg. (0,05 til 0,10 ml/kg) som supplerende dosis.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Hos patienter med svært nedsat leverfunktion kan kreatininclearance underestimere nyreinsufficiensen. Derfor anbefales en reduktion på 50 % af den daglige vedligeholdelsesdosis, når kreatininclearance er < 60 ml/min/1,73 m².

Pædiatrisk population

Lægen bør ordinere den mest hensigtsmæssige lægemiddelform, pakningsstørrelse og styrke afhængigt af alder, vægt og dosis.

Monoterapi

Levetiracetams sikkerhed og virkning som monoterapi til behandling af børn og unge under 16 år er ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data.

Unge (16 og 17 år), som vejer 50 kg eller mere, og som for nyligt har fået stillet diagnosen epilepsi med partielle anfald med eller uden sekundær generalisering.

Se ovenstående afsnit om voksne (≥ 18 år) og unge (12 til 17 år), som vejer 50 kg eller mere.

Tillægsbehandling til børn i alderen 4 til 11 år og unge (12 til 17 år), som vejer mindre end 50 kg

Den initiale terapeutiske dosis er 10 mg/kg to gange dagligt.

Afhængigt af det kliniske respons og tolerabilitet kan dosis øges til 30 mg/kg to gange daglig.

Dosisændringer bør ikke overskride en øgning eller reduktion på 10 mg/kg to gange daglig hver anden uge. Den laveste effektive dosis bør anvendes til alle indikationer.

Dosis til børn, som vejer 50 kg eller mere, er den samme som til voksne for alle indikationer.

Se ovenstående afsnit om voksne (≥ 18 år) og unge (12 til 17 år), som vejer 50 kg eller mere, for alle indikationer.

Dosisanbefalinger til børn og unge:

Vægt	Startdosis: 10 mg/kg to gange dagligt	Maksimaldosis: 30 mg/kg to gange dagligt
15 kg ⁽¹⁾	150 mg to gange dagligt	450 mg to gange dagligt
20 kg ⁽¹⁾	200 mg to gange dagligt	600 mg to gange dagligt
25 kg	250 mg to gange dagligt	750 mg to gange dagligt
Fra 50 kg ⁽²⁾	500 mg to gange dagligt	1500 mg to gange dagligt

⁽¹⁾ Børn på 25 kg eller derunder bør starte behandlingen med levetiracetam oral opløsning 100 mg/ml.

⁽²⁾ Dosis til børn og unge, som vejer 50 kg eller mere, er den samme som til voksne.

Tillægsbehandling til spædbørn og børn under 4 år

Sikkerhed og virkning af Levetiracetam Hospira koncentrat til infusionsvæske, opløsning hos spædbørn og børn under 4 år er ikke fastslået.

Aktuelt foreliggende data er beskrevet under pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefaling vedrørende dosering.

Administration

Levetiracetam Hospira koncentrat er kun til intravenøs anvendelse, og den anbefalede dosis skal fortyndes i mindst 100 ml kompatibel opløsningsvæske og administreres intravenøst som en 15-minutters intravenøs infusion (se pkt.6.6).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller andre pyrrolidonderivater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Nedsat nyrefunktion

Anvendelse af levetiracetam til patienter med nedsat nyrefunktion kan kræve dosisjustering. Hos patienter med svært nedsat leverfunktion anbefales bestemmelse af nyrefunktion før valg af dosis (se pkt. 4.2).

Akut nyreskade

Brug af levetiracetam er i meget sjældne tilfælde blevet forbundet med akut nyreskade, som indtræffer fra få dage til flere måneder efter behandlingsstart.

Blodtælling

Der er blevet beskrevet sjældne tilfælde med fald i blodcelletallet (neutropeni, agranulocytose, leukopeni, trombocytopeni og pancytopeni) i forbindelse med administration af levetiracetam, især i begyndelsen af behandlingen. Det anbefales at foretage en komplet blodtælling hos patienter, som oplever betydelig svækkelse, pyreksi, tilbagevendende infektioner eller koagulationsforstyrrelser (se pkt. 4.8).

Selv mord

Selv mord, selvmordsforsøg, selvmordstanker og -adfærd er rapporteret hos patienter i behandling med antiepileptika (inklusive levetiracetam). En metaanalyse af randomiserede, placebokontrollerede studier med antiepileptika har vist en let øget risiko for selvmordstanker og -adfærd. Mekanismen bag denne risiko er ikke kendt.

Derfor bør patienterne overvåges for, om de får tegn på depression og/eller selvmordstanker og -adfærd, og passende behandling bør overvejes. Patienter (og plejepersonale) bør rådes til straks at kontakte en læge, hvis der opstår tegn på depression og/eller selvmordstanker eller -adfærd.

Unormal og aggressiv adfærd

Levetiracetam kan forårsage psykotiske symptomer og unormal adfærd, inklusive irritabilitet og aggressivitet. Patienter, der behandles med levetiracetam, bør overvåges for udvikling af psykiatriske tegn, der tyder på væsentlige humør- og/eller personlighedsændringer. Hvis sådan adfærd bemærkes, bør justering eller gradvis seponering af behandlingen overvejes. Hvis seponering overvejes, se pkt. 4.2.

Forværring af krampeanfald

Som med andre typer af antiepileptika, kan levetiracetam i sjældne tilfælde forværre krampeanfaldshyppighed eller -sværhedsgrad. Denne paradoksale effekt blev overvejende rapporteret inden for den første måned efter påbegyndelse af behandling med levetiracetam eller dosisoptrapning og var reversibel ved seponering af lægemidlet eller dosisreduktion. Patienterne bør rådes til at konsultere deres læge øjeblikkeligt i tilfælde af forværring af epilepsi. Manglende virkning eller forværring af anfald er for eksempel blevet rapporteret hos patienter med epilepsi forbundet med mutationer i den spændingsstyrede natriumkanal alfa-subunit 8 (SCN8A).

Forlænget QT-interval på elektrokardiogram

Der er blevet observeret sjældne tilfælde af forlænget QT-interval på EKG under overvågning efter markedsføringen. Levetiracetam skal anvendes med forsigtighed hos patienter med forlænget QTc-interval, hos patienter, der samtidig behandles med lægemidler, der påvirker QTc-intervallet, eller hos patienter med relevant forudsisterende hjertesygdom eller elektrolytforstyrrelser.

Pædiatrisk population

Tilgængelige data for børn tyder ikke på nogen indvirkning på vækst og pubertet. Langtidsvirkninger på indlæring, intelligens, vækst, endokrin funktion, pubertet og fertilitetspotentiale hos børn kendes imidlertid ikke.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder 2,5 mmol (eller 57 mg) natrium pr. maksimale enkeltdosis (0,8 mmol (eller 19 mg) pr. hætteglas), svarende til 2,85 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen. Dette skal der tages hensyn til hos patienter, som er på en kontrolleret natriumdiæt.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Antiepileptika

Data fra kliniske studier før markedsføring med voksne tyder på, at levetiracetam ikke påvirker serumkoncentrationerne af eksisterende antiepileptika (phenytoin, carbamazepin, valproat, phenobarbital, lamotrigin, gabapentin og primidon), og at disse antiepileptika ikke påvirker levetiracetams farmakokinetik.

Som for voksne er der ikke nogen evidens for klinisk signifikante lægemiddelinteraktioner hos pædiatriske patienter, som fik op til 60 mg/kg levetiracetam pr. dag.

Retrospektiv vurdering af farmakokinetiske interaktioner hos børn og unge (4 til 17 år) med epilepsi bekræftede, at tillægsbehandling med oralt administreret levetiracetam ikke havde indflydelse på steady state -serumkoncentrationer af samtidigt administreret carbamazepin og valproat. Data tydede imidlertid på en 20 % højere levetiracetamclearance hos børn, som fik enzyminducerende antiepileptika. Dosisjustering er ikke nødvendig.

Probenecid

Det er påvist, at probenecid (500 mg fire gange dagligt), en substans som blokerer den tubulære sekretion i nyrene, hæmmer renal udskillelse af den primære metabolit, men ikke af levetiracetam. Ikke desto mindre vedbliver koncentrationen af denne metabolit at være lav.

Methotrexat

Der er rapporteret fald i methotrexat-clearance ved samtidig administration af levetiracetam og methotrexat, hvilket resulterede i forhøjet/forlænget methotrexat-koncentration i blodet til potentielt toksiske niveauer. Niveauet af methotrexat og levetiracetam i blodet bør omhyggeligt monitoreres hos patienter, som behandles samtidigt med de to lægemidler.

Orale kontraceptiva og andre farmakokinetiske interaktioner

Levetiracetam 1.000 mg dagligt påvirker ikke farmakokinetikken af orale kontraceptiva (ethinylestradiol og levonorgestrel); endokrine parametre (luteiniserende hormon og progesteron) blev ikke ændret. Levetiracetam 2.000 mg dagligt påvirkede ikke farmakokinetikken af digoxin og warfarin; protrombin-tider blev ikke ændret. Samtidig indtagelse af digoxin, orale kontraceptiva og warfarin påvirkede ikke levetiracetams farmakokinetik.

Alkohol

Der foreligger ingen data vedrørende interaktion mellem levetiracetam og alkohol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder

Der bør gives medicinsk specialistrådgivning til fertile kvinder. Behandling med levetiracetam bør revurderes, når en kvinde planlægger at blive gravid. Som med alle typer antiepileptika bør pludselig seponering af levetiracetam undgås, da dette kan medføre gennembrudsanfald, der vil kunne få

alvorlige følger for både kvinden og det ufødte barn. Hvis det er muligt bør monoterapi foretrækkes, da behandling med flere antiepileptika (AED'er) kunne være forbundet med højere risiko for medfødte misdannelser end behandling med monoterapi, afhængigt af de pågældende antiepileptika.

Graviditet

En stor mængde data indsamlet efter markedsføring fra gravide kvinder, der har fået levetiracetam monoterapi (flere end 1.800, hvoraf eksponeringen hos flere end 1.500 forekom i løbet af 1. trimester) tyder ikke på en stigning i risikoen for alvorlige medfødte misdannelser. Der er begrænset evidens vedrørende den neurologiske udvikling hos børn, der er udsat for levetiracetam in utero. Data fra to observationsbaserede populationsregisterstudier, som er gennemført med stort set det samme datasæt i de nordiske lande, og som omfatter 1.000 børn født af kvinder med epilepsi og som blev udsat prænatalt for levetiracetam monoterapi, tyder ikke på en øget risiko for autismedforstyrrelser eller intellektuel funktionsnedsættelse sammenlignet med børn født af kvinder med epilepsi, der ikke er udsat for et antiepileptisk lægemiddel in utero. Den gennemsnitlige opfølgningstid for børn i levetiracetam-gruppen var kortere end for gruppen af børn, der ikke var udsat for noget antiepileptisk lægemiddel (f.eks. 4,4 år i modsætning til 6,8 år i et af studierne). Levetiracetam kan anvendes under graviditeten, hvis det efter omhyggelig vurdering anses for klinisk nødvendigt. I så fald anbefales den laveste effektive dosis.

Fysiologiske forandringer under graviditeten kan påvirke koncentrationen af levetiracetam. Der er observeret fald i plasmakoncentration af levetiracetam under graviditet. Dette fald er mere udtalt i 3. trimester (op til 60 % af baseline-koncentrationen før graviditet). Der skal sikres en passende klinisk kontrol af gravide kvinder, som behandles med levetiracetam.

Amning

Levetiracetam udskilles i human mælk. Amning anbefales derfor ikke. Hvis behandling med levetiracetam imidlertid er nødvendig under amning, skal fordele/risici ved behandlingen afvejes i forhold til fordele ved amning.

Fertilitet

Der er ikke fundet nogen indvirkning på fertilitet i dyreforsøg (se pkt. 5.3). Der findes ingen tilgængelige kliniske data. Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Levetiracetam påvirker i mindre grad eller i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Da den individuelle følsomhed er forskellig, kan nogle patienter opleve døsighed eller andre CNS-relaterede symptomer især i begyndelsen af behandlingen eller ved dosisøgning. Derfor tilrådes forsigtighed hos disse patienter ved udførelse af krævende opgaver, f.eks. kørsel eller betjening af maskiner. Patienter rådes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før det er fastslået, at deres evne til at udføre sådanne aktiviteter ikke er påvirket.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger var nasofaryngitis, døsighed, hovedpine, træthed og svimmelhed. Nedennævnte bivirkningsprofil er baseret på analyse af sammenfattede placebokontrollerede kliniske forsøg med alle indikationer med i alt 3.416 patienter, der blev behandlet med levetiracetam. Disse data er suppleret med data fra brug af levetiracetam i tilsvarende åbne forlængede studier og erfaringer efter markedsføring. Sikkerhedsprofilen for levetiracetam er generelt den samme på tværs af aldersgrupper (voksne og pædiatriske patienter) og for alle godkendte epilepsi-indikationer. Da der var begrænset eksponering for levetiracetam til intravenøs anvendelse, og

da orale og intravenøse formuleringer er bioækvivalente, vil sikkerhedsinformationen for levetiracetam til intravenøs brug baseres på levetiracetam til oral brug.

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger rapporteret fra kliniske studier (voksne, unge, børn og spædbørn > 1 måned) og efter markedsføring er angivet i nedenstående tabel i henhold til systemorganklasse og hyppighed. Bivirkningerne er præsenteret i rækkefølge efter faldende alvorlighed, og deres hyppighed er defineret på følgende måde: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og meget sjælden ($< 1/10.000$).

Systemorganklasse (MedDRA-terminologi)	Hyppighed				
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
Infektioner og parasitære sygdomme	Nasofaryngitis			Infektion	
Blod og lymfesystem			Trombocytopeni, leukopeni	Pancytopeni, neutropeni, agranulocytose	
Immunsystemet				Bivirkning med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) ⁽¹⁾ , hypersensitivitet (inklusive angioødem og anafylaksi)	
Metabolisme og ernæring		Anoreksi	Vægttab, vægtøgning	Hyponatriæmi	
Psykkiske forstyrrelser		Depression, fjendtlighed/aggression, angst, insomni, nervøsitet/irritabilitet	Selvmonds-forsøg, selvmordstanker, psykose, unormal adfærd, hallucinationer, vrede, konfusion, panikanfald, affektlabilitet/humørsvingninger, agitation	Selv mord, personlighedsforstyrrelse, abnorm tankegang, delirium	Obsessiv-kompulsiv lidelse ⁽²⁾
Nervesystemet	Døsighed, hovedpine	Konvulsioner, balanceforstyrrelser, svimmelhed, letargi, tremor	Amnesi, hukommelses-svækkelse, koordinationsforstyrrelser/ataksi, paræstesi, opmærksomhedsforstyrrelser	Koreoatetose, dyskinesi, hyperkinesi, gangforstyrrelse, encefalopati, forværede krampeanfald, neuroleptisk malignt syndrom ⁽³⁾	
Øjne			Diplopi, sløret syn		
Øre og labyrint		Vertigo			
Hjerte				QT-forlængelse på elektrokardiogram	

Systemorganklasse (MedDRA-terminologi)	Hyppighed				
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
Luftveje, thorax og mediastinum		Hoste			
Mave-tarm-kanalen		Abdominal-smerter, diarré, dyspepsi, opkastning, kvalme		Pankreatitis	
Lever og galdeveje			Unormale leverfunktions-prøver	Leverinsufficiens, hepatitis	
Hud og subkutane væv		Udslæt	Alopeeci, eksem, pruritus	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme	
Knogler, led, muskler og bindevæv			Muskel-svækkelse, myalgi	Rabdomyolyse og forhøjet indhold af kreatinkinase i blodet ⁽³⁾	
Nyrer og urinveje				Akut nyreskade	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Asteni/træthed			
Traumer, forgiftninger og behandlings-komplikationer			Skader ved uheld		

⁽¹⁾ Se Beskrivelse af udvalgte bivirkninger.

⁽²⁾ I meget sjældne tilfælde er udvikling af obsessiv-kompulsiv lidelse (OCD) hos patienter med underliggende anamnese med OCD eller psykiske forstyrrelser blevet observeret i overvågning efter markedsføring.

⁽³⁾ Prævalensen er signifikant højere hos patienter af japansk afstamning end hos patienter af ikke-japansk afstamning.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Multiorgan-overfølsomhedsreaktioner

Multiorgan-overfølsomhedsreaktioner (også kendt som lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer, DRESS) er sjældent blevet rapporteret hos patienter behandlet med levetiracetam. Kliniske manifestationer kan udvikle sig 2 til 8 uger efter behandlingsstart. Disse reaktioner varierer i udtryk, men forekommer typisk med feber, udslæt, ansigtsødem, lymfadenopater, hæmatologiske abnormiteter og kan være forbundet med involvering af forskellige organsystemer, hovedsageligt leveren. Hvis der er mistanke om en multiorgan-overfølsomhedsreaktion, skal levetiracetam seponeres. Risikoen for anoreksi er større, når levetiracetam administreres samtidigt med topiramat.

I flere tilfælde af alopeci blev der observeret en bedring af tilstanden, når levetiracetam blev seponeret.

Knoglemarvssuppression identificeres i nogle af pancytopenitilfældene.

Tilfælde af encefalopati forekom generelt i begyndelsen af behandlingen (fra få dage til flere måneder) og var reversible efter seponering af behandlingen.

Pædiatrisk population

I alt 190 patienter, i alderen 1 måned til under 4 år, er blevet behandlet med levetiracetam i placebokontrollerede og åbne, forlængede studier. 60 af disse patienter blev behandlet med levetiracetam i placebokontrollerede studier. I alt 645 patienter, i alderen 4-16 år er blevet behandlet med levetiracetam i placebokontrollerede og åbne, forlængede studier. 233 af disse patienter blev behandlet med levetiracetam i placebokontrollerede studier. I begge disse aldersgrupper er data suppleret med erfaringer fra anvendelse af levetiracetam efter markedsføring.

Herudover har 101 spædbørn under 12 måneder været eksponeret i et post-marketing sikkerhedsstudie. Der blev ikke identificeret nye sikkerhedsmæssige betænkeligheder ved levetiracetam hos spædbørn under 12 måneder med epilepsi.

Bivirkningsprofilen for levetiracetam er generelt den samme på tværs af aldersgruppe og for alle godkendte epilepsi-indikationer. Sikkerhedsresultaterne for pædiatriske patienter, som deltog i de placebokontrollerede kliniske studier, var i overensstemmelse med levetiracetams sikkerhedsprofil hos voksne bortset fra adfærdsmæssige og psykiatriske bivirkninger, som var hyppigere hos børn end hos voksne. Hos børn og unge i alderen 4-16 år blev der hyppigere rapporteret om opkastning (meget almindelig, 11,2 %), agitation (almindelig, 3,4 %), humørsvingninger (almindelig, 2,1 %), affektlabilitet (almindelig, 1,7 %), aggression (almindelig, 8,2 %), unormal adfærd (almindelig, 5,6 %) og letargi (almindelig, 3,9 %) end i andre aldersgrupper eller i den samlede sikkerhedsprofil. Hos spædbørn og børn i alderen 1 måned til under 4 år blev der hyppigere rapporteret om irritabilitet (meget almindelig, 11,7 %) og koordinationsforstyrrelser (almindelig, 3,3 %) end i andre aldersgrupper eller i den samlede sikkerhedsprofil.

Levetiracetams kognitive og neuropsykologiske effekt hos børn i alderen 4-16 år med partielle anfald blev vurderet i et dobbeltblindt, placebokontrolleret pædiatrisk sikkerhedsstudie med non-inferiort design. Det blev konkluderet, at levetiracetam ikke adskilte sig (non-inferiort) fra placebo hvad angår ændring i forhold til baseline i score opnået i "Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite"- testen i per protokol-populationen. Resultater relateret til adfærds- og følelsesmæssig funktion indikerede en forværring af aggressiv adfærd hos patienter behandlet med levetiracetam, vurderet på en standardiseret og systematisk måde ved brug af et valideret værktøj (CBLC – Achenbach Child Behavior Checklist). Deltagere, som fik levetiracetam i det langvarige, åbne opfølgingsstudie, oplevede imidlertid generelt ikke nogen forværring af deres adfærds- og følelsesmæssige funktion; navnlig var graden af aggressiv adfærd ikke forværret i forhold til baseline.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Døsighed, agitation, aggression, nedsat bevidsthedsniveau, respirationshæmning og koma blev set ved overdosering med levetiracetam.

Behandling af overdosering

Der er ingen specifik antidot mod levetiracetam. Behandling af overdosering er symptomatisk og kan omfatte hæmodialyse. Effektiviteten ved dialyse ekstraktion er 60% for levetiracetam og 74% for den primære metabolit.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antiepileptika, andre antiepileptika. ATC -kode: N03AX14.

Det aktive stof, levetiracetam er et pyrrolidon derivat (S-enantiomer af D-ethyl-2-oxo-1-pyrrolidin acetamid), og er kemisk set ikke beslægtet med kendte antiepileptisk aktive stoffer.

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen for levetiracetam mangler stadig at blive fuldstændigt belyst. *In vitro*- og *in vivo*-studier tyder på, at levetiracetam ikke ændrer cellens basale egenskaber og normale neurotransmission.

In vitro-studier viser, at levetiracetam påvirker de intraneuronale Ca^{2+} niveauer ved delvis hæmning af N-type Ca^{2+} strømme og ved reduktion af frigivelsen af Ca^{2+} fra intraneuronale lagre. Desuden ophæver det delvist reduktionen i GABA- og glycin-medierede strømme induceret af zink og β -carboliner. Endvidere er det i *in vitro*-studier påvist, at levetiracetam binder sig til et specifikt sted i hjernevæv hos gnavere. Dette bindingssted er det synaptiske vesikel protein 2A, som formodes at være involveret i vesikelfusion og exocytose af neurotransmittere. Levetiracetam og beslægtede analoger udviser en rangordnet affinitet for binding til det synaptiske vesikelprotein 2A, som i den audiogene epilepsi-model på mus er korreleret til antikonvulsiv potens. Dette fund tyder på, at interaktionen mellem levetiracetam og det synaptiske vesikelprotein 2A ser ud til at bidrage til lægemidlets antiepileptiske virkningsmekanisme.

Farmakodynamisk virkning

Levetiracetam giver beskyttelse i en lang række dyreforsøgsmodeller med partielle og primært generaliserede anfald uden at udvise en pro-convulsiv virkning. Den primære metabolit er inaktiv.

Hos mennesket har virkning ved tilstande med både partiel og generaliseret epilepsi (epileptiforme afladninger/fotoparoxysmalt respons) bekræftet den bredspektrede farmakologiske profil af levetiracetam.

Klinisk virkning og sikkerhed

Tillægsbehandling af voksne, unge og børn over 4 år med partiel epilepsi med eller uden sekundær generalisering:

Levetiracetams virkning hos voksne er blevet demonstreret i 3 dobbeltblinde placebokontrollerede studier med hhv. 1.000 mg, 2.000 mg eller 3.000 mg/dag, fordelt på to doser, med en behandlingsvarighed på op til 18 uger. I en sammenfattende analyse var den procentdel af patienterne, som opnåede 50 % eller større reduktion fra baseline i frekvensen af partielle anfald pr. uge ved stabil dosis (12/14 uger), 27,7 %, 31,6 % og 41,3 % for patienter, som fik hhv. 1.000, 2.000 eller 3.000 mg levetiracetam, og 12,6 % for patienter, som fik placebo.

Pædiatrisk population

Levetiracetams virkning hos pædiatriske patienter (4-16 år) blev vist i et dobbeltblindt placebokontrolleret studie med 198 patienter og en behandlingsvarighed på 14 uger. I dette studie fik patienterne levetiracetam i en fast dosis på 60 mg/kg/dag (fordelt på to doser dagligt).

44,6 % af de patienter, som fik levetiracetam, og 19,6 % af de patienter, som fik placebo, havde 50 % eller større reduktion i frekvensen af partielle anfald pr. uge, i forhold til baseline. Ved fortsat langtidsbehandling var 11,4 % af patienterne anfaldsfrie i mindst 6 måneder, og 7,2 % var anfaldsfrie i mindst 1 år.

35 spædbørn under 1 år med partiel epilepsi har været eksponeret i placebokontrollerede kliniske studier, heraf var kun 13 yngre end 6 måneder.

Monoterapi behandling af patienter over 16 år med nyligt diagnosticeret partiel epilepsi med eller uden sekundær generalisering:

Levetiracetams virkning som monoterapi blev påvist i et dobbeltblindt, ækvivalensstudie med parallelle grupper med carbamazepin-depottabletter (CR) hos 576 patienter over 16 år med ny eller nyligt diagnosticeret epilepsi. Patienterne skulle have uprovokerede partielle anfald eller have generaliserede tonisk-kloniske anfald. Patienterne blev randomiseret til carbamazepin CR 400-1.200 mg/dag eller levetiracetam 1.000-3.000 mg/dag, varigheden af behandlingen var op til 121 uger afhængigt af respons.

6 måneders anfaldsfrihed blev opnået hos 73,0 % af de patienter, som blev behandlet med levetiracetam og hos 72,8 % af de patienter, som blev behandlet med carbamazepin CR; den tilpassede absolutte forskel mellem behandlingerne var 0,2 % (95 % CI: -7,8 8,2). Mere end halvdelen af patienterne forblev anfaldsfrie i 12 måneder (hhv. 56,6 % på levetiracetam og 58,5 % på carbamazepin CR).

I et studie, som afspejlede klinisk praksis, kunne samtidig antiepileptisk medicin seponeres hos et afgrænset antal patienter, som responderede på levetiracetam som tillægsbehandling (36 voksne patienter ud af 69).

Tillægsbehandling af voksne og unge over 12 år med juvenil myoklon epilepsi med myoklone anfald: Levetiracetams virkning hos patienter over 12 år med idiopatisk generaliseret epilepsi med myoklone anfald i forskellige syndromer blev påvist i et dobbeltblindt, placebokontrolleret studie med en behandlingsvarighed på 16 uger. De fleste af patienterne havde juvenil myoklon epilepsi.

I dette studie var levetiracetam-dosis 3.000 mg/dag fordelt på 2 doser. 58,3 % af de patienter, som fik levetiracetam, og 23,3 % af de patienter, som fik placebo, havde mindst 50 % reduktion i antal dage med myoklone anfald pr. uge. Ved fortsat langtidsbehandling var 28,6 % af patienterne fri for myoklone anfald i mindst 6 måneder, og 21,0 % var fri for myoklone anfald i mindst 1 år.

Tillægsbehandling af voksne og unge fra 12 år med idiopatisk generaliseret epilepsi med primært generaliserede tonisk-kloniske anfald:

Levetiracetams virkning blev påvist i et 24-ugers dobbeltblindt, placebokontrolleret studie, som omfattede voksne og unge samt et begrænset antal børn med idiopatisk generaliseret epilepsi med primært generaliserede tonisk-kloniske anfald (PGTC) i forskellige syndromer (juvenil myoklon epilepsi, juvenil absence epilepsi, børne absence epilepsi eller epilepsi med Grand Mal anfald ved opvågning). I dette studie var levetiracetam-dosis 3.000 mg/dag for voksne og unge og 60 mg/kg/dag for børn, fordelt på 2 doser.

72,2 % af de patienter, som blev behandlet med levetiracetam, og 45,2 % af de patienter, som fik placebo, havde 50 % eller større reduktion i frekvensen af PGTC anfald pr. uge. Ved fortsat langtidsbehandling var 47,4 % af patienterne fri for tonisk-kloniske anfald i mindst 6 måneder og 31,5 % var fri for tonisk-kloniske anfald i mindst 1 år.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Den farmakokinetiske profil er blevet karakteriseret efter oral administration. En enkelt dosis på 1.500 mg levetiracetam fortyndet i 100 ml af en kompatibel fortyndingsvæske og infunderet intravenøst i løbet af 15 minutter er bioækvivalent med 1.500 mg levetiracetam til oral indtagelse, givet som tre 500 mg tabletter.

Intravenøs administration af doser på op til 4.000 mg fortyndet i 100 ml 0,9 % natriumchlorid infunderet over 15 minutter og doser op til 2.500 mg fortyndet i 100 ml 0,9 % natriumchlorid

infunderet over 5 minutter blev evalueret. De farmakokinetiske og sikkerhedsprofiler har ikke identificeret nogen sikkerhedsproblemer.

Levetiracetam er en højt opløselig og permeabel substans. Den farmakokinetiske profil er lineær med lille intra- og inter-individuel variation. Der ses ikke ændringer i clearance efter gentagen administration. Den tidsuafhængige farmakokinetiske profil af levetiracetam blev også bekræftet efter 1.500 mg intravenøs infusion i 4 dage med dosering to gange dagligt.

Der er ikke tegn på nogen relevante variationer med hensyn til køn, race eller cirkadian rytme. Den farmakokinetiske profil er sammenlignelig hos raske forsøgspersoner og hos patienter med epilepsi.

Voksne og unge

Distribution

Maksimal plasmakoncentration (C_{max}) observeret hos 17 forsøgspersoner efter en intravenøs enkeltdosis på 1.500 mg infunderet i løbet af 15 minutter og var 51 ± 19 mikrogram/ml (aritmetisk gennemsnit $\pm$ standardafvigelse).

Der foreligger ingen data vedrørende vævsfordeling hos mennesker.

Hverken levetiracetam eller dens primære metabolit er signifikant bundne til plasmaproteiner (< 10 %).

Fordelingsvolumen for levetiracetam er ca. 0,5 til 0,7 l/kg, en værdi der ligger tæt på den totale vandfase.

Biotransformation

Levetiracetam metaboliseres ikke i udtalt grad hos mennesker. Den vigtigste metaboliseringsvej (24 % af dosis) er enzymatisk hydrolyse af acetamid-gruppen. Dannelse af den primære metabolit, ucb L057 er ikke afhængig af lever cytochrom P₄₅₀ isoformer. Hydrolyse af acetamidgruppen var målelig i en lang række væv inklusive blodceller. Metabolitten ucb LO57 er farmakologisk inaktiv.

To mindre metabolitter blev også identificeret. En blev opnået ved hydroxylering af pyrrolidonringen (1,6 % af dosis) og den anden ved åbning af pyrrolidonringen (0,9 % af dosis). Andre uidentificerede komponenter udgjorde kun 0,6 % af dosis.

In vivo blev der ikke påvist enantiomerisk omlejring hverken af levetiracetam eller dets primære metabolit.

In vitro-studier viste, at levetiracetam og dets primære metabolit ikke hæmmer de vigtigste human lever cytochrom P₄₅₀ isoformer (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 1A2), glucuronyltransferase (UGT1A1 og UGT1A6) og epoxid hydroxylase aktiviteter. Desuden påvirker levetiracetam ikke *in vitro* -glukuronidering af valproatsyre.

Levetiracetam havde lille eller ingen effekt på CYP1A2, SULT1E1 eller UGT1A 1 i kulturer af humane hepatocytter. Levetiracetam forårsagede let induktion af CYP2B6 og CYP3A4. *In vitro* -data og *in vivo* -interaktionsdata med orale antikonceptionsmidler, digoxin og warfarin viste, at der ikke kan forventes signifikant enzyminduktion *in vivo*. Derfor er interaktion mellem levetiracetam og andre lægemidler eller *vice versa* ikke sandsynlig.

Elimination

Halveringstiden for levetiracetam hos voksne var 7 ± 1 timer og påvirkedes hverken af dosis, administrationsvej eller gentagen dosering. Den gennemsnitlige totale clearance var 0,96 ml/min/kg.

Hovedparten blev udskilt *via* urinen, gennemsnitligt 95 % af dosis (ca. 93 % af dosis var udskilt inden for 48 timer). Udskillelse *via* fæces omfattede kun 0,3 % af dosis.

Den akkumulerede urinudskillelse af levetiracetam og dets primære metabolit var inden for de første 48 timer henholdsvis 66 % og 24 % af dosis.

Renal udskillelse af levetiracetam og ucb L057 er henholdsvis 0,6 og 4,2 ml/min/kg, hvilket tyder på at levetiracetam udskilles ved hjælp af glomerulær filtration og efterfølgende tubulær reabsorption og at den primære metabolit også udskilles ved hjælp af aktiv tubulær sekretion som tillæg til glomerulær filtration. Elimination af levetiracetam er korreleret til kreatininclearance.

Ældre

Hos ældre er halveringstiden øget med ca. 40 % (10 til 11 timer). Dette er relateret til nedsat nyrefunktion hos denne population (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Den tilsyneladende clearance af levetiracetam og dets primære metabolit fra kroppen er korreleret til kreatininclearance. Hos patienter med moderat og udtalt nyrefunktionsnedsættelse anbefales det derfor at justere daglig vedligeholdelsesdosis af levetiracetam i forhold til kreatininclearance (se pkt. 4.2).

Hos voksne patienter i anurisk slutstadium af nyresygdom var halveringstiden henholdsvis ca. 25 og 3,1 timer mellem og under dialyseperioderne.

Den fraktionelle eliminering af levetiracetam var 51 % under et typisk 4-timers dialyseforløb.

Nedsat leverfunktion

Hos personer med let og moderat leverfunktionsnedsættelse fandtes der ikke nogen relevant ændring af levetiracetamclearance. Hos de fleste personer med svært nedsat leverfunktion var levetiracetamclearance nedsat med mere end 50 % på grund af samtidig nyrefunktionsnedsættelse (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Børn (4 til 12 år)

Farmakokinetikken hos pædiatriske patienter er ikke undersøgt efter intravenøs administration.

Baseret på levetiracetams farmakokinetiske egenskaber tyder det imidlertid på, at farmakokinetikken hos voksne efter intravenøs administration og farmakokinetikken hos børn efter oral administration, at eksponeringen for levetiracetam (AUC) er den samme hos pædiatriske patienter fra 4 til 12 år efter intravenøs og oral administration.

Efter indgivelse af en enkelt oral dosis (20 mg/kg) til børn (6 til 12 år) med epilepsi, var halveringstiden for levetiracetam 6,0 timer. Den tilsyneladende vægtjusterede clearance var ca. 30 % højere end hos voksne med epilepsi.

Efter gentagen oral dosering (20 til 60 mg/kg/dag) til epileptiske børn (4-12 år) blev levetiracetam hurtigt absorberet. Peak-plasmakoncentration blev observeret 0,5 til 1,0 timer efter dosering. Lineær og dosisproportional stigning blev observeret for peak-plasmakoncentrationer og arealet under kurven (AUC). Elimineringshalveringstiden var tilnærmelsesvis 5 timer. Den tilsyneladende clearance fra kroppen var 1,1 ml/min/kg.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet og karcinogenicitet.

Leverændringer er ikke observeret i kliniske undersøgelser, men er set hos rotter og i mindre udstrækning hos mus ved eksponeringsniveauer, der svarer til eksponeringsniveauet hos mennesker. Leverændringerne er af mulig klinisk relevans og tyder på et adaptivt respons såsom vægtøgning, centrilobulær hypertrofi, fedtinfiltration og forhøjede leverenzymmer i plasma.

Der blev ikke observeret bivirkninger på fertilitet eller reproduktionsevne hos han- og hunrotter ved doser på op til 1.800 mg/kg/dag (6 x MRHD på basis af mg/m² eller eksponeringsbasis) i forældre og F1-afkom.

Der blev udført to embryo-føtale udviklingsforsøg (EFD) med 400, 1.200 og 3.600 mg/kg/dag i rotter. Kun i ét af de to embryo-føtale udviklingsforsøg med 3.600 mg/kg/dag var der et lille fald i fostervægt forbundet med en marginal forøgelse af skeletale ændringer/mindre anomalier. Der var ingen effekt på embryomortaliteten og ingen øget forekomst af misdannelser. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) var 3.600 mg/kg/dag for drægtige hunrotter (12 x MRHD (Maximum Recommended Human Dose) på basis af mg/m²) og 1.200 mg/kg/dag for fostre.

Der blev udført fire embryo-føtale udviklingsforsøg med doser på 200, 600, 800, 1.200 og 1.800 mg/kg/dag i kaniner. Dosisniveauet på 1.800 mg/kg/dag inducerede markant maternel toksicitet og et fald i fostervægt associeret med en øget forekomst af fostre med kardiovaskulære/skeletale anomalier. NOAEL var < 200 mg/kg/dag for hunnerne og 200 mg/kg/dag for fostrene (svarende til MRHD på basis af mg/m²).

Der blev udført et peri- og postnatalt udviklingsforsøg med doser af levetiracetam på 70, 350 og 1.800 mg/kg/dag i rotter. NOAEL var $\geq$ 1.800 mg/kg/dag for F0-hunnerne samt for overlevelse, vækst og udvikling af F1-afkom indtil ophør af diegivning (6 x MRHD på basis af mg/m²).

Neonatale og juvenile dyreforsøg med rotter og hunde demonstrerede, at der med doser op til 1.800 mg/kg/dag (6-17 x MRHD på basis af mg/m²) ikke var uønskede virkninger på standardudvikling og modningsmålepunkter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumacetattrihydrat
Iseddikesyre
Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Kemisk og fysisk stabilitet under brug af det fortyndede produkt opbevaret i PVC beholdere er blevet påvist i 24 timer ved 30 °C og ved 2-8 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes

straks, medmindre fortyndingsmetoden udelukker risiko for mikrobiel kontaminering. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold, brugerens ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

For opbevaringsbetingelser for det fortyndede lægemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

5 ml hætteglas (type I) med brombutyl overtrukne gummipropper og en aluminium flip-off forsegling.

Hver pakning indeholder 10 eller 25 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Se tabel 1 for anbefalet forberedelse og administration af Levetiracetam Hospira koncentrat til infusionsvæske, opløsning, for at opnå en samlet daglig dosis på 500 mg, 1.000 mg, 2.000 mg eller 3.000 mg fordelt på to doser.

Tabel 1. Forberedelse og administration af Levetiracetam Hospira koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Dosis	Udtrækningsvolumen	Volumen af fortyndingsvæsken	Infusionstid	Antal indgivelser dagligt	Samlet daglig dosis
250 mg	2.5 ml (halvdelen af 5 ml hætteglas)	100 ml	15 minutter	To gange dagligt	500 mg/dag
500 mg	5 ml (et 5 ml hætteglas)	100 ml	15 minutter	To gange dagligt	1.000 mg/dag
1.000 mg	10 ml (to 5 ml hætteglas)	100 ml	15 minutter	To gange dagligt	2.000 mg/dag
1.500 mg	15 ml (tre 5 ml hætteglas)	100 ml	15 minutter	To gange dagligt	3.000 mg/dag

Lægemidlet er kun til enkeltdosisbrug, ubrugt opløsning skal destrueres.

Levetiracetam Hospira koncentrat til infusionsvæske, opløsning, er fundet fysisk kompatibelt og kemisk stabilt, når det blandes med følgende fortyndingsvæsker:

- Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning
- Ringerlaktat injektionsvæske, opløsning
- Glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning

Præparater med uklarhed og misfarvning bør ikke anvendes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/889/001
EU/1/13/889/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 8. januar 2014
Dato for seneste fornyelse: 20. november 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

MM/ÅÅÅÅ

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Pakning med 10 eller 25 hætteglas****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
levetiracetam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 500 mg levetiracetam/5 ml.
Hver ml indeholder 100 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Andre indholdsstoffer er natriumacetattrihydrat, iseddikesyre, natriumchlorid, vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

500 mg/5 ml

10 hætteglas

25 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse.
Skal fortyndes før brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP
Bruges straks efter fortynding.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER
--

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/889/001
EU/1/13/889/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**5 ml hætteglas****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml sterilt koncentrat
levetiracetam
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP
Bruges straks efter fortynding.

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

500 mg/5 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning levetiracetam

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du eller dit barn begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Levetiracetam Hospira til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Levetiracetam Hospira
3. Sådan får du Levetiracetam Hospira
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Levetiracetam er et lægemiddel mod epilepsi (et lægemiddel som anvendes til behandling af epileptiske anfald).

Levetiracetam Hospira anvendes:

- som monoterapi (eneste lægemiddel) til behandling af en bestemt type epilepsi hos voksne og unge over 16 år med nydiagnosticeret epilepsi. Epilepsi er en tilstand, hvor patienter har gentagne anfald. Levetiracetam anvendes til den type epilepsi, hvor anfaldene til at begynde med kun påvirker en side af hjernen, men kan efterfølgende udvide sig til større områder i begge sider af hjernen (partiel epilepsi med eller uden sekundær generalisering). Du har fået levetiracetam af din læge for at nedbringe antallet af anfald.
- som tillægsbehandling til andre lægemidler mod epilepsi til behandling af:
 - partielle anfald med eller uden generalisering hos voksne, unge, og børn, der er over 4 år gamle.
 - myoklone anfald (korte, chok-lignende ryk i en muskel eller i en gruppe af muskler) hos voksne og unge over 12 år med juvenil myoklon epilepsi.
 - primært generaliserede tonisk-kloniske anfald (større anfald med bevidstløshed) hos voksne og unge over 12 år med idiopatisk generaliseret epilepsi (den type epilepsi, som menes at være genetisk forårsaget).

Levetiracetam Hospira koncentrat til infusionsvæske, opløsning, er et alternativ til patienter, når det midlertidigt ikke er muligt at indtage antiepileptisk levetiracetam lægemiddel gennem munden.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Levetiracetam Hospira

Brug ikke Levetiracetam Hospira

- hvis du er allergisk over for levetiracetam, pyrrolidonderivater eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Levetiracetam Hospira

- Hvis du lider af nyreproblemer. Følg lægens instruktioner. Han/hun kan afgøre, om din dosis skal justeres.
- Hvis du bemærker en stagnation i væksten eller uventet pubertetsudvikling hos dit barn, så kontakt din læge.
- En lille andel af de personer, der bliver behandlet med epilepsimedicin, som for eksempel Levetiracetam Hospira, har haft selvmordstanker eller tanker om at gøre skade på sig selv. Hvis du har symptomer på depression og/eller selvmordstanker, så kontakt din læge.
- Hvis du eller nogen i din familie har eller tidligere har haft uregelmæssig hjerterytme (synlig på et elektrokardiogram), eller hvis du har en sygdom og/eller får en behandling, der gør, at du er tilbøjelig til at få uregelmæssig hjerterytme eller forstyrrelser i saltbalancen.

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis en af følgende bivirkninger bliver alvorlig eller varer længere end et par dage:

- Unormale tanker, følelse af irritation eller mere aggressive reaktioner end normalt, eller hvis du eller din familie og venner bemærker væsentlige humør- eller adfærdssændringer hos dig.
- Forværring af epilepsi:
Dine krampeanfald kan i sjældne tilfælde blive værre eller forekomme hyppigere, hovedsageligt i den første måned efter behandlingsstart eller dosisoptrapning.
Ved en meget sjælden form for tidligt debuterende epilepsi (epilepsi forbundet med SCN8A-mutationer), der forårsager flere typer anfald og tab af færdigheder, kan du muligvis bemærke, at anfaldene stadig forekommer eller bliver værre under din behandling.

Hvis du oplever et eller flere af disse nye symptomer, mens du tager Levetiracetam Hospira, skal du søge læge så hurtigt som muligt.

Børn og unge

- Levetiracetam Hospira som eneste lægemiddel (monoterapi) er ikke indiceret til børn og unge under 16 år.

Brug af anden medicin sammen med Levetiracetam Hospira

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, har gjort det for nylig, eller planlægger at tage anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Tag ikke macrogol (et lægemiddel, som anvendes som afføringsmiddel) en time før og en time efter levetiracetam, da dette kan medføre tab af levetiracetams virkning.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel. Levetiracetam må kun anvendes under graviditeten, hvis din læge efter omhyggelig vurdering mener, at det er nødvendigt. Du bør ikke standse med behandlingen uden aftale med din læge.

Risiko for medfødte misdannelser hos dit ufødte barn kan ikke udelukkes helt. To undersøgelser tyder ikke på en øget risiko for autisme eller intellektuel funktionsnedsættelse hos børn, som er født af mødre, som blev behandlet med levetiracetam under graviditeten. Der findes dog kun begrænsede data om virkningen af levetiracetam på den neurologiske udvikling hos børn.

Det anbefales ikke at amme under behandlingen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Levetiracetam Hospira kan påvirke din evne til at køre eller betjene værktøj eller maskiner, da det kan give dødsghed. Dette er mere sandsynligt i begyndelsen af behandlingen eller efter forøgelse af dosis. Du må ikke køre eller anvende maskiner, før du er helt sikker på, at din evne til at udføre sådanne aktiviteter ikke er påvirket.

Levetiracetam Hospira indeholder natrium

Levetiracetam Hospira koncentrat indeholder 2,5 mmol (eller 57 mg) natrium 0,8 mmol (eller 19 mg) natrium pr. hætteglas) pr. maksimal enkeltdosis. Dette svarer til 2,85 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen. Dette skal tages i betragtning, hvis du er på en kontrolleret natriumdiæt.

3. Sådan får du Levetiracetam Hospira

En læge eller en sygeplejerske vil give dig Levetiracetam Hospira som en intravenøs infusion. Levetiracetam Hospira skal gives to gange dagligt, én gang om morgenen og én gang om aftenen, på omtrent samme tidspunkt hver dag.

Den intravenøse formulering er et alternativ til at give medicinen gennem munden. Du kan skifte fra filmovertrukne tabletter eller fra oral opløsning til intravenøs formulering eller omvendt uden dosisjustering. Din totale daglige dosis og antal indgivelser ændres ikke.

Tillægsbehandling og monoterapi (fra 16 år)

Voksne (≥18 år) og unge (12 til 17 år), som vejer 50 kg eller mere:

Den anbefalede dosis er: mellem 1.000 mg og 3.000 mg dagligt.

Når du begynder at bruge Levetiracetam Hospira, vil din læge ordinere en **lavere dosis** i 2 uger, før du får den laveste daglige dosis.

Dosis til børn (4 til 11 år) og unge (12 til 17 år), som vejer under 50 kg:

Den anbefalede dosis er mellem 20 mg og 60 mg pr. kg legemsvægt dagligt.

Indgivelsesmåde:

Levetiracetam Hospira er beregnet til intravenøs anvendelse.

Den anbefalede dosis skal fortyndes med mindst 100 ml forenelig fortyndingsvæske og infunderes i løbet af 15 minutter.

For læger og sygeplejersker er der angivet mere detaljerede retningslinjer for korrekt anvendelse af Levetiracetam Hospira i punkt 6.

Behandlingsvarighed:

- Der er ingen erfaring med intravenøs indgivelse af levetiracetam i mere end 4 dage.

Hvis du holder op med at bruge Levetiracetam Hospira:

Ved ophør af behandling skal Levetiracetam Hospira ligesom andre lægemidler mod epilepsi nedtrappes gradvist for at undgå en forøgelse af anfald. Hvis lægen beslutter at stoppe din behandling med Levetiracetam Hospira, vil han/hun instruere dig i, hvordan du gradvist skal ophøre med at tage Levetiracetam Hospira.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt omgående lægen eller skadestuen, hvis du oplever:

- svaghed, føler dig ør i hovedet eller svimmel, eller har vejrtrækningsbesvær, da disse symptomer kan være tegn på en alvorlig allergisk (anafylaktisk) reaktion
- hævelse af ansigt, læber, tunge og svælg (Quinckes ødem)
- influenzalignende symptomer og udslæt i ansigtet, som efterfølges af udbredt udslæt med høj feber, forhøjede leverenzymniveauer i blodprøver og et forhøjet antal af en bestemt type hvide blodlegemer (eosinofili), forstørrede lymfekirtler og involvering af andre kropsorganer (lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske reaktioner [DRESS])
- symptomer såsom nedsat urinmængde, træthed, kvalme, opkastning, forvirring og hævelse af benene, anklerne eller fødderne, da disse kan være tegn på pludseligt nedsat nyrefunktion
- et hududslæt, der kan danne blærer, og som ligner små skydeskiver (mørk plet i midten omgivet af et blegere område, med en mørk ring om kanten) (*erythema multiforme*)
- et udbredt udslæt med blærer og skællende hud, især omkring munden, næsen, øjnene og kønsorganerne (*Stevens-Johnson syndrom*)
- et mere alvorligt udslæt, der forårsager afskalning af huden på mere end 30 % af kropsoverfladen (*toksisk epidermal nekrolyse*)
- tegn på alvorlige mentale forandringer eller hvis nogen omkring dig bemærker tegn på forvirring, søvninghed, hukommelsestab (amnesi), glemsomhed (hukommelsessvækkelse), unormal adfærd eller andre neurologiske tegn, herunder ufrivillige eller ukontrollerede bevægelser. Disse symptomer kan være tegn på hjernepåvirkning (encefalopati).

De oftest rapporterede bivirkninger er snue, døsighed, hovedpine, træthed og svimmelhed. I begyndelsen af behandlingen eller i forbindelse med dosisøgning kan bivirkninger såsom søvnighed, træthed og svimmelhed være mere almindelige. Disse bivirkninger vil imidlertid normalt mindskes efterhånden.

Meget almindelig: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter

- snue;
- døsighed (søvnighed), hovedpine.

Almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter

- anoreksi (appetitløshed);
- depression, fjendtlighed eller aggression, angst, søvnløshed, nervøsitet eller irritabilitet;
- kramper, problemer med at holde balancen, svimmelhed (følelse af usikker gang), letargi (mangel på energi og entusiasme), tremor (ufrivillig rysten);
- svimmelhed (følelse af at snurre rundt);
- hoste;
- mavesmerter, diarré, dyspepsi (fordøjelsesbesvær), opkastning, kvalme;
- udslæt;
- kraftsløshed og svaghed/træthed.

Ikke almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter

- nedsat antal blodplader, nedsat antal hvide blodlegemer;
- vægttab, vægtøgning;
- selvmordsforsøg og selvmordstanker, mental ubalance, unormal adfærd, hallucinationer, vrede, forvirring, panikanfald, følelsesmæssig ustabilitet/humørsvingninger, rastløs uro;
- amnesi (hukommelsestab), hukommelsessvækkelse (glemsomhed), koordinationsbesvær/ataksi (usikre bevægelser), paræstesi (prikkende, snurrende fornemmelser eller følelsesløshed i huden), opmærksomhedsforstyrrelser (koncentrationsbesvær);
- diplopi (dobbeltsyn), sløret syn;

- forhøjede/unormale værdier i leverfunktionsprøver;
- hårtab, eksem, kløe;
- muskelsvaghed, myalgi (muskelsmerter);
- skader ved uheld.

Sjælden: kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter

- infektion;
- nedsat antal af alle typer blodlegemer;
- alvorlige allergiske reaktioner (DRESS, anafylaktisk reaktion (alvorlig og vigtig allergisk reaktion), Quinckes ødem (hævelse af ansigt, læber, tunge og svælg));
- nedsat natriumindhold i blodet;
- selvmord, personlighedsforstyrrelser (adfærdsproblemer), unormal tankevirksomhed (langsom tankegang, koncentrationsbesvær);
- delirium (uklarhed, forvirring og desorientering);
- encefalopati (se underafsnittet ”Kontakt omgående lægen” for en detaljeret beskrivelse af symptomer);
- krampeanfald kan forværres eller forekomme hyppigere;
- ukontrollerede muskelspasmer med indvirkning på hovedet, kroppen samt arme og ben, vanskelighed med at kontrollere kroppens bevægelser, hyperkinesi (ufrivillige bevægelser);
- ændring af hjerterytmen (elektrokardiogram);
- betændelse i bugspytkirtlen;
- leversvigt, leverbetændelse;
- pludseligt nedsat nyrefunktion;
- hududslæt, der kan danne blærer, og som ligner små skydeskiver (mørk plet i midten omgivet af et blegere område, med en mørk ring om kanten) (*erythema multiforme*), et udbredt udslæt med blærer og skællende hud, især omkring munden, næsen, øjnene og kønsorganerne (*Stevens-Johnsons syndrom*) eller en mere alvorlig form, der forårsager afskalning af huden på mere end 30 % af kropsoverfladen (*toksisk epidermal nekrolyse*);
- rhabdomyolyse (nedbrydning af muskelvæv) forbundet med forhøjet indhold af kreatinkinase i blodet. Forekomsten er betydeligt højere hos patienter af japansk afstamning end hos patienter af ikke-japansk afstamning;
- halten eller gangbesvær;
- kombination af feber, muskelstivhed, ustabil blodtryk og puls, forvirring, lavt bevidsthedsniveau (kan være tegn på en lidelse kaldet neuroleptisk malignt syndrom). Forekomsten er betydeligt højere hos patienter af japansk afstamning i forhold til patienter af ikke-japansk afstamning.

Meget sjælden: kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 patienter

- gentagne uønskede tanker eller fornemmelser eller trang til at gøre noget igen og igen (obsessiv-kompulsiv lidelse).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.](#) Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Levetiracetam Hospira indeholder:

- Aktivt stof: Levetiracetam. Hver ml indeholder 100 mg levetiracetam.
- Øvrige indholdsstoffer: Natriumacetat trihydrat, iseddikesyre, natriumchlorid, vand til injektionsvæsker (se afsnit 2 "Levetiracetam Hospira indeholder natrium").

Udseende og pakningsstørrelser

Levetiracetam Hospira koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat) er en klar, farveløs, steril væske.

Levetiracetam Hospira koncentrat til infusionsvæske, opløsning er pakket i en papæske med 10 eller 25 hætteglas á 5 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

Fremstiller

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: + 45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 356 2134 4610

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ.: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 55 00

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersonale:

Retningslinjer for korrekt anvendelse af Levetiracetam Hospira findes i punkt 3.

Et hætteglas Levetiracetam Hospira koncentrat indeholder 500 mg levetiracetam (5 ml koncentrat af

100 mg /ml). Se tabel 1 for den anbefalede fremstilling og administration af Levetiracetam Hospira koncentrat for at opnå en samlet daglig dosis på 500 mg, 1.000 mg, 2.000 mg eller 3.000 mg fordelt på to doser.

Tabel 1. Fremstilling og administration af Levetiracetam Hospira koncentrat

Dosis	Udtrækningsvolumen	Volumen af fortyndingsvæsken	Infusions-tid	Antal indgivelser dagligt	Samlet daglig dosis
250 mg	2,5 ml (halvdelen af et 5 ml hætteglas)	100 ml	15 minutter	To gange dagligt	500 mg/dag
500 mg	5 ml (et 5 ml hætteglas)	100 ml	15 minutter	To gange dagligt	1.000 mg/dag
1.000 mg	10 ml (to 5 ml hætteglas)	100 ml	15 minutter	To gange dagligt	2.000 mg/dag
1.500 mg	15 ml (tre 5 ml hætteglas)	100 ml	15 minutter	To gange dagligt	3.000 mg/dag

Dette lægemiddel er kun til enkeltdosisbrug, ubrugt opløsning skal destrueres.

Holdbarhed ved brug:

Holdbarhed ved brug: Kemisk og fysisk stabilitet under brug af det fortyndede produkt opbevaret i PVC beholdere er blevet påvist i 24 timer ved 30 °C og ved 2-8 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks, medmindre fortyndingsmetoden udelukker risiko for mikrobiel kontaminering. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold, brugerens ansvar.

Levetiracetam koncentrat er fundet fysisk kompatibelt og kemisk stabilt i mindst 24 timer, når det blandes med følgende fortyndingsvæsker:

- Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning
- Ringerlaktat injektionsvæske, opløsning
- Glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning