

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam ratiopharm 250 mg filmovertrukne tabletter.
Levetiracetam ratiopharm 500 mg filmovertrukne tabletter.
Levetiracetam ratiopharm 750 mg filmovertrukne tabletter.
Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Levetiracetam ratiopharm 250 mg filmovertrukne tabletter
Hver filmovertrukken tablet indeholder 250 mg levetiracetam.

Levetiracetam ratiopharm 500 mg filmovertrukne tabletter
Hver filmovertrukken tablet indeholder 500 mg levetiracetam.

Levetiracetam ratiopharm 750 mg filmovertrukne tabletter
Hver filmovertrukken tablet indeholder 750 mg levetiracetam.

Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg filmovertrukne tabletter
Hver filmovertrukken tablet indeholder 1 000 mg levetiracetam.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Levetiracetam ratiopharm 250 mg filmovertrukne tabletter
Levetiracetam ratiopharm 250 mg filmovertrukne tabletter er blå, aflange og med delekærv på den ene side.

Levetiracetam ratiopharm 500 mg filmovertrukne tabletter
Levetiracetam ratiopharm 500 mg filmovertrukne tabletter er gule, ovale og med delekærv på den ene side.

Levetiracetam ratiopharm 750 mg filmovertrukne tabletter
Levetiracetam ratiopharm 750 mg filmovertrukne tabletter er lyserøde, aflange og med delekærv på begge sider.

Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg filmovertrukne tabletter
Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg filmovertrukne tabletter er hvide, aflange og med delekærv på begge sider.

Tabletterne kan deles i to lige store halvdele.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

Indikationen for Levetiracetam ratiopharm er tillægsbehandling:

- af voksne, unge, børn og spædbørn over 1 måned med epilepsi med partielt udløste anfald med eller uden sekundær generalisering.
- af voksne og unge over 12 år med juvenil myoklon epilepsi med myoklone anfald.
- af voksne og unge over 12 år med Idiopatisk Generaliseret Epilepsi med primært generaliserede tonisk-kliniske anfald.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Partielt udløste 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 daglig. 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 daglig. Dosisændring kan gennemføres med en dosisøgning eller -reduktion på 250 mg eller 500 mg to gange daglig hver anden til fjerde uge.

Unge (12 til 17 år), som vejer under 50 kg, og børn over 1 måned

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

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 daglig hver anden til fjerde uge; for spædbørn over 6 måneder, børn og unge, som vejer under 50 kg: dosis bør ikke reduceres med mere end 10 mg/kg to gange daglig hver anden uge; for spædbørn (under 6 måneder): dosis bør ikke reduceres med mere end 7 mg/kg to gange daglig hver anden uge).

Særlige populationer

Ældre (65 år og ældre)

Justering af dosis anbefales hos ældre patienter med nedsat nyrefunktion (se "Nedsat nyrefunktion" nedenfor).

Nedsat nyrefunktion

Døgndosis skal afpasses individuelt i forhold til nyrefunktion.

Til voksne patienter, se nedenstående tabel og juster dosis som angivet. 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 serumkreatinin (mg/dl) ved at anvende følgende formel:

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

72 x serumkreatinin (mg/dl)

Derefter justeres CLcr for legemsoverfladeareal (BSA) på følgende måde:

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

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

Gruppe	Kreatininclearance (ml/min/1,73 m ²)	Dosis og doseringshyppighed
Normal	≥ 80	500 til 1 500 mg to gange daglig
Let	50-79	500 til 1 000 mg to gange daglig
Moderat	30-49	250 til 750 mg to gange daglig
Udtalt	< 30	250 til 500 mg to gange daglig
Patienter i slutstadiet af nyresygdom, som får dialyse ⁽¹⁾	-	500 til 1 000 mg engang daglig ⁽²⁾

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

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

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

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

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

ks= 0,45 hos spædbørn op til 1 år; ks= 0,55 hos børn under 13 år og hos unge kvinder; ks= 0,7 hos unge drenge.

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

Gruppe	Kreatininclearance (ml/min/1,73 m ²)	Dosis og hyppighed ⁽¹⁾	
		Spædbørn fra 1 måned til under 6 måneder	Spædbørn mellem 6 og 23 måneder, børn og unge som vejer under 50 kg
Normal	≥ 80	7 til 21 mg/kg to gange daglig	10 til 30 mg/kg to gange daglig
Let	50-79	7 til 14 mg/kg to gange daglig	10 til 20 mg/kg to gange daglig
Moderat	30-49	3,5 til 10,5 mg/kg to gange daglig	5 til 15 mg/kg to gange daglig
Udtalt	< 30	3,5 til 7 mg/kg to gange daglig	5 til 10 mg/kg to gange daglig
Patienter i slutstadiet af nyresygdom, som får dialyse	-	7 til 14 mg/kg en gang daglig ^{(2) (4)}	10 til 20 mg/kg en gang daglig ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml oral opløsning bør anvendes ved doser under 250 mg, for doser, som ikke er delelige med 250 mg, når anbefalet dosis ikke kan opnås ved at tage flere tabletter og til patienter, der ikke er i stand til at sluge tabletter.

⁽²⁾ En 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) støddosis anbefales på den første behandlingsdag med levetiracetam.

⁽³⁾ En 15 mg/kg (0,15 ml/kg) støddosis anbefales på den første behandlingsdag med levetiracetam.

⁽⁴⁾ Efter dialyse anbefales 3,5 til 7 mg/kg (0,035 til 0,07 ml/kg) som supplerende dosis.

⁽⁵⁾ 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 50 % reduktion af daglig vedligeholdelsesdosis, når kreatininclearance er <60 ml/min/1,73 m².

Pædiatrisk population

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

Tabletformuleringen er ikke tilpasset til brug hos spædbørn og børn under 6 år. Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml oral opløsning er den foretrukne formulering til anvendelse hos denne population. Derudover er de tilgængelige tabletstyrker ikke egnede til indledende behandling af børn, der vejer under 25 kg, af patienter, der ikke er i stand til at sluge tabletter eller til administration af doser under 250 mg. I ovenstående tilfælde bør Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml oral opløsning anvendes.

Monoterapi

Levetiracetam ratiopharms sikkerhed og virkning som monoterapibehandling hos 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 partielt udløste 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 spædbørn i alderen 6 til 23 måneder, børn (2 til 11 år) og unge (12 til 17 år), som vejer mindre end 50 kg

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml oral opløsning er den foretrukne formulering til brug hos spædbørn og børn under 6 år.

For børn, der er 6 år og ældre, bør Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml oral opløsning anvendes ved doser under 250 mg, for doser, som ikke er delelige med 250 mg, når anbefalet dosis ikke kan opnås ved at tage flere tabletter og til patienter, som ikke er i stand til at synke tabletter.

Den laveste effektive dosis bør anvendes til alle indikationer. Den initiale dosis for et barn eller en ung på 25 kg bør være 250 mg to gange dagligt med en maksimal dosis på 750 mg to gange dagligt.

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.

Tillægsbehandling til spædbørn i alderen fra 1 måned til mindre end 6 måneder

Den orale opløsning er en formulering til brug hos spædbørn.

Administration

De filmovertrukne tabletter skal indtages oralt, synkes med tilstrækkelig væske og kan tages sammen med eller uafhængigt af et måltid. Den bitre smag af levetiracetam kan opleves efter oralt indtag. Den daglige dosis fordeles på to lige store doser.

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 forsøg 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 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

Tabletformuleringen er ikke egnet til brug hos spædbørn og børn under 6 år.

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.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Antiepileptika

Præ-marketing data fra kliniske undersøgelser 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 i pædiatriske patienter doseret med 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 samtidig behandling 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 tog enzyminducerende antiepileptiske lægemidler. Dosisjustering er ikke nødvendig.

Probenecid

Det er påvist, at probenecid (500 mg fire gange daglig), en substans som blokerer den tubulære sekretion i nyrerne, 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 daglig påvirker ikke farmakokinetikken af orale kontraceptiva (ethinylestradiol og levonorgestrel); endokrine parametre (luteiniserende hormon og progesteron) blev ikke ændret. Levetiracetam 2 000 mg daglig påvirkede ikke farmakokinetik af digoxin og warfarin; protrombin-tider blev ikke ændret. Samtidig indtagelse af digoxin, orale kontraceptiva og warfarin påvirkede ikke levetiracetams farmakokinetik.

Laksantia

Der foreligger enkeltstående indberetninger om nedsat effekt af levetiracetam i tilfælde, hvor osmotisk afførende macrogol blev administreret samtidig med oral levetiracetam. Derfor bør macrogol ikke indtages oralt i en time før og en time efter indtagelse af levetiracetam.

Mad og alkohol

Absorptionen af levetiracetam blev ikke ændret ved fødeindtagelse, men absorptions hastigheden blev lettere reduceret.

Der foreligger ikke data over interaktion mellem levetiracetam og alkohol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Der bør gives medicinsk specialistrådgivning til kvinder i den fertile alder. Behandling med levetiracetam bør revurderes, når en kvinde planlægger at blive gravid. Som med alle typer antiepileptikum 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 så foretrækkes monoterapi, 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 findes kun begrænset evidens på neuroudvikling hos børn udsat for levetiracetam monoterapi *in utero*. De nuværende epidemiologiske undersøgelser (med ca. 100 børn) tyder imidlertid ikke på øget risiko for neuro-udviklingsmæssige forstyrrelser eller forsinkelser.

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 tredje 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 og bør ikke anvendes under amning.

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 dyrestudier (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 bil og betjene maskiner. Da den individuelle følsomhed er forskellig, kan nogle patienter opleve døsighed eller andre central nervesystems relaterede symptomer især i begyndelsen af behandlingen eller ved øgning af dosis. Derfor tilrådes forsigtighed hos disse patienter ved udførelse af krævende opgaver, f.eks. kørsel og betjening af maskiner. Patienter skal rådes til ikke at føre motorkøretøj og betjene maskiner, før det er bevist, 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 studier 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.

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger rapporteret i kliniske undersøgelser (voksne, unge, børn og spædbørn >1 måned) og fra erfaring efter markedsføring vises i nedenstående tabel med organklasse og frekvens. Bivirkningerne er præsenteret i rækkefølge efter faldende alvorlighed, og deres frekvens 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 ($< 1/10\ 000$).

Systemorgan- klasse (MedDRA- terminologi)	Hyppighed				
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
Infektioner og parasitære sygdomme	Naso-faryngitis			Infektion	
Blod og lymfesystem			Trombocytopeni, leukopeni	Pancytopeni neutropeni, agranulocytose	
Immunsystemet				Medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), hypersensitivitet (inklusive angioødem og anafylaksi)	
Metabolisme og ernæring		Anoreksi	Vægttab, vægtstigning	Hyponatriæmi	
Psyriske forstyrrelser		Depression, fjendtlighed/aggression, angst, insomni, nervøsitet/irritabilitet	Selvmodsforsøg, selvmordstanker, psykose, unormal adfærd, hallucinationer, vrede, konfusion, panikanfald, affektlabilitet/humørsvingninger, agitation	Selvmod, personlighedsforstyrrelse, abnorm tankegang, delirium	Obsessiv-kompulsiv lidelse**
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*	
Øjne			Diplopi, sløret syn		
Øre og labyrint		Vertigo			
Hjerte				QT-forlængelse	

				på elektro- kardiogram	
Luftveje, thorax og mediastinum		Hoste			
Mave-tarm- kanalen		Abdominal- smerter, diarré, dyspepsi, opkastning, nausea		Pankreatitis	
Lever og galdeveje			Unormale leverfunktions- prøver	Leverinsufficiens, hepatitis	
Nyrer og urinveje				Akut nyreskade	
Hud og subkutane væv		Udslæt	Alopeci, eksem, pruritus	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens- Johnsons syndrom, erythema multiforme	
Knogler, led, muskler og bindevæv			Muskelsvækkelse, myalgi	Rabdomyolyse og forhøjet indhold af kreatinkinase i blodet*	
Almene symptomer og reaktioner på administrations- stedet		Asteni/ træthed			
Traumer, forgiftninger og behandlings- komplikationer			Skader ved uheld		

* Prævalensen er signifikant højere hos patienter af japansk afstamning i forhold til patienter af ikke-japansk afstamning.

**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.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

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 blev identificeret 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 %), affekttilabilitet (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.

Levetiracetam kognitive og neuropsykologiske virkning hos 4-16 årige børn med partielt udløste anfald blev undersøgt i en dobbeltblind, placebokontrolleret pædiatrisk sikkerhedsundersøgelse med non-inferiort design. Undersøgelsen konkluderede, at levetiracetam ikke adskilte sig fra placebo (non-inferiort) i forhold til ændring fra *baseline* med hensyn til Leiter-R Opmærksomhed og Hukommelse, Hukommelsesscreening samlede score per-protokol population. Resultater relateret til adfærds- og følelsesmæssig funktion indikerede en forværring i aggressiv adfærd, vurderet ved brug af et systematisk og valideret instrument (CBLC - Achenbach Child Behavior Checklist), hos patienter behandlet med levetiracetam. Dog oplevede individer behandlet med levetiracetam i langtids-open-labelopfølgingsundersøgelsen i gennemsnit ikke forværring af deres adfærds- og følelsesmæssige funktion; særligt blev 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 bevidsthed, respirationshæmning og koma blev set ved overdosering med levetiracetam.

Behandling af overdosering

Efter en akut overdosis bør maven tømmes ved hjælp af maveskylning og induktion af opkastning. Der er ingen specifik antidot for 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 α -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* forsøg tyder på, at levetiracetam ikke ændrer cellens basale egenskaber og normale neurotransmission. *In vitro* forsøg viser, at levetiracetam påvirker de intraneuronale Ca^{2+} niveauer ved delvis hæmning af Ca^{2+} strømme af N-type og ved at reducere 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 ved *in vitro* forsøg påvist, at levetiracetam binder sig til et specifikt sted i hjernevæv hos gnave. 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 korrelerer med styrken af deres anti-anfalds beskyttelse i den audiogene epilepsimodel hos mus. 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 dyrestudiemodeller med partielle og primært generaliserede anfald uden at udvise en pro-konvulsiv 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 effekt og sikkerhed

Tillægsbehandling af voksne, unge, børn og spædbørn over 1 måned med epilepsi med partielt udløste anfald med eller uden sekundær generalisering

Effekten af levetiracetam hos voksne er blevet demonstreret i 3 dobbeltblinde placebokontrollerede forsøg 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 samlet analyse var den procentdel af patienterne, som opnåede 50 % eller større reduktion fra *baseline* i frekvensen af partielt udløste anfald pr. uge ved stabil dosis (12/14 uger) på 27,7 %, 31,6 % og 41,3 % for patienter, som fik hhv. 1 000, 2 000 eller 3 000 mg levetiracetam og på 12,6 % hos patienter, som fik placebo.

Pædiatrisk population

Effekten af levetiracetam hos pædiatriske patienter (4-16 år) blev påvist i et dobbeltblindt placebokontrolleret forsøg med 198 patienter og en behandlingsvarighed på 14 uger. I dette forsøg fik patienterne levetiracetam som en fast dosis på 60 mg/kg/dag (fordelt på to doser daglig). 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 partielt udløste 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.

Effekten af levetiracetam hos pædiatriske patienter (1 måned til under 4 år) blev påvist i et dobbeltblindt, placebokontrolleret forsøg med 116 patienter og en behandlingsvarighed på 5 dage. I dette forsøg fik patienterne en daglig dosis oral opløsning på 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg eller 50 mg/kg baseret på en titreringsplan i forhold til deres alder. Der blev anvendt en dosis på 20 mg/kg/dag titreret til 40 mg/kg/dag for spædbørn fra 1 måned op til 6 måneder og en dosis på 25 mg/kg/dag titreret til 50 mg/kg/dag for spædbørn og børn fra 6 måneder op til 4 år i denne undersøgelse. Den daglige dosis blev fordelt på 2 doser.

Det primære mål for effektivitet var responsraten (procent af patienter med ≥ 50 % reduktion i frekvensen af daglige partielt udløste anfald i forhold til *baseline*) vurderet af en centralt blindet læser ved brug af 48 timers video EEG. Effektanalyserne omfattede 109 patienter, som havde mindst 24 timers video EEG i både *baseline* samt i evalueringsperioderne. 43,6 % af de patienter, som blev behandlet med levetiracetam, og 19,6 % af de patienter, som fik placebo, blev betragtet som

responderende. Resultaterne er konsistente på tværs af aldersgrupper. Ved fortsat langtidsbehandling var 8,6 % af patienterne anfaldsfrie i mere end 6 måneder, og 7,8 % var anfaldsfrie i mindst 1 år. 35 spædbørn under 1 år med partielt udløste anfald har været eksponeret i et placebokontrolleret klinisk studie, heraf var kun 13 yngre end 6 måneder.

Monoterapi behandling af patienter over 16 år, som for nyligt har fået stillet diagnosen epilepsi med partielt udløste anfald med eller uden sekundær generalisering:

Effekten af levetiracetam som monoterapi behandling 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 forsøg, 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:

Effekten af levetiracetam, hos patienter over 12 år med idiopatisk generaliseret epilepsi med myoklone anfald i forskellige syndromer, blev påvist i et dobbeltblindt placebokontrolleret forsøg med en behandlingsvarighed på 16 uger. De fleste af patienterne havde juvenil myoklon epilepsi.

I dette forsøg var dosis af levetiracetam 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:

Effekten af levetiracetam blev påvist i et 24 ugers dobbeltblindt placebokontrolleret forsøg, 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 forsøg var dosis af levetiracetam 3 000 mg/dag for voksne og unge eller 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

Levetiracetam er en højt opløselig og permeabel substans. Den farmakokinetiske profil er lineær med lille variation hos det enkelte individ og mellem individer. Der ses ikke ændringer i clearance efter gentagen dosering. Der er ikke holdepunkter for nogen relevant køn, race eller døgnvariation. Den farmakokinetiske profil er sammenlignelig hos raske forsøgspersoner og hos patienter med epilepsi.

På grund af fuldstændig og lineær absorption kan plasmaniveauerne forudsiges ud fra oral dosis af levetiracetam udtrykt som mg/kg legemsvægt. Der er derfor ikke behov for monitorering af plasmakoncentrationen af levetiracetam.

Signifikant korrelation mellem spyt- og plasmakoncentrationer er blevet påvist hos voksne og børn (ratio af spyt/plasmakoncentrationer strakte sig fra 1 til 1,7 for henholdsvis orale tabletformuleringer og orale opløsningsformuleringer 4 timer efter dosering).

Voksne og unge

Absorption

Levetiracetam absorberes hurtigt efter oral indgift. Den absolutte orale biotilgængelighed er næsten 100 %.

Maksimale plasmakoncentrationer (C_{max}) opnås 1,3 time efter indtagelse. Stabilt plasmaniveau (steady state) opnås indenfor 2 dage med dosering 2 gange dagligt.

Maksimale koncentrationer er (C_{max}) er normalt 31 og 43 ug/ml efter henholdsvis en enkelt dosis på 1 000 mg og gentagen dosering 1 000 mg 2 gange daglig.

Absorptionen er ikke dosisafhængig og ændres ikke ved fødeindtagelse.

Fordeling

Der foreligger ingen data vedrørende vævsfordeling hos mennesker.

Hverken levetiracetam eller den primære metabolit bindes signifikant til plasmaproteiner (<10 %).

Fordelingsvolumen for levetiracetam er ca. 0,5 til 0,7 l/kg, en værdi der ligger tæt på total volumen af kropsvæske.

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 afhængigt 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 omdannelse for levetiracetam og dets primære metabolit.

In vitro undersøgelser 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 fremkaldte ikke enzyminduktion i dyrkede humane hepatocytter, og levetiracetam havde ingen eller lille effekt på CYP1A2, SULT1E1 eller UGT1A1. 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 helkrops clearance var 0,96 ml/min/kg.

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

Den akkumulerede urinudskillelse af levetiracetam og dets primære metabolit var indenfor 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 dens 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 i 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)

Efter indgivelse af en enkelt oral dosis (20 mg/kg) til børn (6-12 år) med epilepsi, var halveringstiden for levetiracetam 6,0 timer. Den tilsyneladende vægtjusterede krops 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 AUC.

Elimineringshalveringstiden var tilnærmelsesvis 5 timer. Den tilsyneladende clearance fra kroppen var 1,1 ml/min/kg.

Spædbørn og børn (1 måned til 4 år)

Efter administration af en enkelt dosis (20 mg/kg) 100 mg/ml oral opløsning til epileptiske børn (1 måned til 4 år) blev levetiracetam hurtigt absorberet og peak-plasmakoncentrationer blev observeret ca. 1 time efter administration. Farmakokinetiske resultater indikerer, at halveringstiden var kortere (5,3 timer) end for voksne (7,2 timer), og tilsyneladende clearance er hurtigere (1,5 ml/min/kg) end hos voksne (0,96 ml/min/kg).

I den populationsbaserede farmakokinetiske analyse udført med patienter i alderen fra 1 måned til 16 år var kropsvægten korreleret til den tilsyneladende clearance (clearance steg med øget kropsvægt) og tilsyneladende fordelingsvolumen i signifikant grad. Alder havde også en indflydelse på begge parametre. Denne effekt var udtalt for de yngste spædbørn og aftog med stigende alder for til sidst at forsvinde omkring 4 års alderen.

I begge populationsbaserede farmakokinetiske analyser var der omkring 20 % stigning i den tilsyneladende clearance for levetiracetam, når levetiracetam blev administreret samtidig med et enzyminducerende antiepileptikum.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

Bivirkninger som ikke var observeret i kliniske studier, men set hos rotte og i mindre udstrækning hos mus ved eksponeringsniveauer der svarede til eksponeringsniveauet hos menneske og med mulig

relevans for klinisk anvendelse, var leverændringer, som tyder på et adaptivt respons så som vægtstigning, centrilobulær hypertrofi, fedtinfiltration og forhøjede leverenzymmer i plasma.

Der blev ikke observeret bivirkninger mht. mandlig eller kvindelig fertilitet eller andre reproduktionsparametre hos rotter ved doser på op til 1 800 mg/kg/dag (6 x MRHD på basis af mg/m²) i forældre og F1-afkom.

Der blev udført to embryo-føtale udviklingsstudier med 400, 1 200 og 3 600 mg/kg/dag i rotter. Kun i ét af de to embryo-føtale udviklingsstudier 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 embryo mortaliteten og ingen øget forekomst af malformationer. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) var 3 600 mg/kg/dag for gravide 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 udviklingsstudier 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 samt 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 udviklingsstudier med levetiracetam-doser på 70, 350 og 1 800 mg/kg/dag i rotter. NOAEL var ≥ 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 dyrestudier 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 Hjælpestoffer

Tabletterne

Macrogol 6000
Silica, kolloid vandfri
Crospovidon A
Pulveriseret cellulose
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Levetiracetam ratiopharm 250 mg filmovertrukne tabletter

Polyvinylalkohol, Titandioxid (E171), Macrogol, Talcum, Blå indigocarmin aluminium lake (E132)

Levetiracetam ratiopharm 500 mg filmovertrukne tabletter

Hypromellose (E464), Mikrokrystallinsk cellulose (E460), Macrogol 40 stearat type 1, Titandioxid, anatase (E171), Gul jernoxid (E172)

Levetiracetam ratiopharm 750 mg filmovertrukne tabletter

Hypromellose (E464), Mikrokrystallinsk cellulose (E460), Macrogol 40 stearat type 1, Titandioxid, anatase (E171), Gul jernoxid (E172), Rød jernoxid (E172)

Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg filmovertrukne tabletter

Hypromellose (E464), Mikrokrystallinsk cellulose (E460), Macrogol 40 stearat type 1, Titandioxid (E171)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

36 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pvc/aluminiumblister.

Levetiracetam ratiopharm 250 mg filmovertrukne tabletter

Pakningsstørrelser med 20, 30, 50, 60 eller 100 filmovertrukne tabletter eller multipakninger med 200 (2 pakninger med 100) filmovertrukne tabletter.

Levetiracetam ratiopharm 500 mg filmovertrukne tabletter

Pakningsstørrelser med 10, 20, 30, 50, 60 eller 100 filmovertrukne tabletter eller multipakninger med 120 (2 pakninger med 60) eller 200 (2 pakninger med 100) filmovertrukne tabletter.

Levetiracetam ratiopharm 750 mg filmovertrukne tabletter

Pakningsstørrelser med 20, 30, 50, 60, 80 eller 100 filmovertrukne tabletter eller multipakninger med 200 (2 pakninger med 100) filmovertrukne tabletter.

Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg filmovertrukne tabletter

Pakningsstørrelser med 10, 20, 30, 50, 60 eller 100 filmovertrukne tabletter eller multipakninger med 200 (2 pakninger med 100) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland
E-mail: info@ratiopharm.de

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Levetiracetam ratiopharm 250 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/11/702/004
EU/1/11/702/005
EU/1/11/702/006
EU/1/11/702/007
EU/1/11/702/008
EU/1/11/702/009

Levetiracetam ratiopharm 500 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/11/702/010
EU/1/11/702/011
EU/1/11/702/012
EU/1/11/702/013
EU/1/11/702/014
EU/1/11/702/015
EU/1/11/702/016
EU/1/11/702/017

Levetiracetam ratiopharm 750 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/11/702/018
EU/1/11/702/019
EU/1/11/702/020
EU/1/11/702/021
EU/1/11/702/022
EU/1/11/702/023
EU/1/11/702/024

Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/11/702/025
EU/1/11/702/026
EU/1/11/702/027
EU/1/11/702/028
EU/1/11/702/029
EU/1/11/702/030
EU/1/11/702/031

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 26. august 2011

Dato for seneste fornyelse: 28. april 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om Levetiracetam ratiopharm findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml oral opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder 100 mg levetiracetam.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver ml indeholder 1,4 mg methylparahydroxybenzoat (E218), 0,27 mg propylparahydroxybenzoat (E216) og 3,1 mg kalium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Oral opløsning.

Klar væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

Indikationen for Levetiracetam ratiopharm er tillægsbehandling:

- af voksne, unge, børn og spædbørn over 1 måned med epilepsi med partielt udløste anfald med eller uden sekundær generalisering.
- af voksne og unge over 12 år med juvenil myoklon epilepsi med myoklone anfald.
- af voksne og unge over 12 år med Idiopatisk Generaliseret Epilepsi med primært generaliserede tonisk-kliniske anfald.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Partielt udløste 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 daglig. 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 daglig. Dosisændring kan gennemføres med en dosisøgning eller -reduktion på 250 eller 500 mg to gange daglig hver anden til fjerde uge.

Unge (12 til 17 år), som vejer under 50 kg, og børn over 1 måned

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

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 spædbørn over 6 måneder, børn og unge, som vejer under 50 kg: dosis bør ikke reduceres med mere end 10 mg/kg to gange daglig hver anden uge; for spædbørn (under 6 måneder): dosis bør ikke reduceres med mere end 7 mg/kg to gange dagligt hver anden uge).

Særlige populationer

Ældre (65 år og ældre)

Justering af dosis anbefales hos ældre patienter med nedsat nyrefunktion (se "Nedsat nyrefunktion" nedenfor).

Nedsat nyrefunktion

Døgndosis skal afpasses individuelt i forhold til nyrefunktion.

Til voksne patienter, se nedenstående tabel og juster dosis som angivet. For at anvende denne doseringstabel er det nødvendigt at beregne patientens kreatininclearance (CLcr) i ml/min. Hos voksne og unge, som vejer over 50 kg, kan CLcr i ml/min beregnes ud fra serumkreatinin (mg/dl) ved at anvende følgende formel:

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

Derefter justeres CLcr for legemsoverfladeareal (BSA) på følgende måde:

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

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

Gruppe	Kreatininclearance (ml/min/1,73 m ²)	Dosis og doseringshyppighed
Normal	≥ 80	500 til 1 500 mg to gange daglig
Let	50-79	500 til 1 000 mg to gange daglig
Moderat	30-49	250 til 750 mg to gange daglig
Udtalt	< 30	250 til 500 mg to gange daglig
Patienter i slutstadiet af nyresygdom, som får dialyse ⁽¹⁾	-	500 til 1 000 mg en gang daglig ⁽²⁾

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

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

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

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

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

ks= 0,45 hos spædbørn op til 1 år; ks= 0,55 hos børn under 13 år og hos unge kvinder; ks= 0,7 hos unge drenge.

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

Gruppe	Kreatininclearance (ml/min/1,73 m ²)	Dosis og hyppighed ⁽¹⁾	
		Spædbørn fra 1 måned til under 6 måneder	Spædbørn mellem 6 og 23 måneder, børn og unge som vejer under 50 kg
Normal	≥ 80	7 til 21 mg/kg (0,07 til 0,21 ml/kg) to gange daglig	10 til 30 mg/kg (0,10 til 0,30 ml/kg) to gange daglig
Let	50-79	7 til 14 mg/kg (0,07 til 0,14 ml/kg) to gange daglig	10 til 20 mg/kg (0,10 til 0,20 ml/kg) to gange daglig
Moderat	30-49	3,5 til 10,5 mg/kg (0,035 til 0,105 ml/kg) to gange daglig	5 til 15 mg/kg (0,05 til 0,15 ml/kg) to gange daglig
Udtalt	< 30	3,5 til 7 mg/kg (0,035 til 0,07 ml/kg) to gange daglig	5 til 10 mg/kg (0,05 til 0,10 ml/kg) to gange daglig
Patienter i slutstadiet af nyresygdom, som får dialyse	-	7 til 14 mg/kg (0,07 til 0,14 ml/kg) en gang daglig ^{(2) (4)}	10 til 20 mg/kg (0,10 til 0,20 ml/kg) en gang daglig ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml oral opløsning bør anvendes ved doser under 250 mg, for doser, som ikke er delelige med 250 mg, når anbefalet dosis ikke kan opnås ved at tage flere tabletter og til patienter, der ikke er i stand til at sluge tabletter.

⁽²⁾ En 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) støddosis anbefales på den første behandlingsdag med levetiracetam.

⁽³⁾ En 15 mg/kg (0,15 ml/kg) støddosis anbefales på den første behandlingsdag med levetiracetam.

⁽⁴⁾ Efter dialyse anbefales 3,5 til 7 mg/kg (0,035 til 0,07 ml/kg) som supplerende dosis.

⁽⁵⁾ 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 50 % reduktion af daglig vedligeholdelsesdosis, når kreatininclearance er <60 ml/min/1,73 m².

Pædiatrisk population

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

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml oral opløsning er den foretrukne formulering til anvendelse hos denne population. Derudover er de tilgængelige tabletstyrker ikke egnede til indledende behandling af børn, der vejer under 25 kg, af patienter, der ikke er i stand til at sluge tabletter eller til administration af doser under 250 mg. I ovenstående tilfælde bør Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml oral opløsning anvendes.

Monoterapi

Levetiracetam ratiopharms sikkerhed og virkning som monoterapibehandling hos 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 partielt udløste 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 spædbørn i alderen 6 til 23 måneder, børn (2 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 klinisk respons og tolerabilitet kan dosis øges med 10 mg/kg to gange dagligt hver anden uge op til højst 30 mg/kg to gange dagligt. Dosisændring bør ikke overskride en dosisøgning eller -reduktion på mere end 10 mg/kg to gange dagligt 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 spædbørn fra 6 måneder, børn og unge:

Vægt	Initialdosis: 10 mg/kg to gange dagligt	Maksimal dosis: 30 mg/kg to gange dagligt
6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0,6 ml) to gange dagligt	180 mg (1,8 ml) to gange dagligt
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 ml) to gange dagligt	300 mg (3 ml) to gange dagligt
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 ml) to gange dagligt	450 mg (4,5 ml) to gange dagligt
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) to gange dagligt	600 mg (6 ml) to gange dagligt
25 kg	250 mg to gange dagligt	750 mg to gange dagligt
Fra 50 kg ⁽²⁾	500 mg to gange dagligt	1 500 mg to gange dagligt

⁽¹⁾ Børn på 25 kg og derunder bør starte behandling med Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml oral opløsning.

⁽²⁾ Dosis til børn og unge over 50 kg er den samme som til voksne.

Tillægsbehandling til spædbørn i alderen fra 1 måned til mindre end 6 måneder

Den initiale terapeutiske dosis er 7 mg/kg to gange dagligt.

Afhængigt af klinisk effekt og tolerabilitet kan dosis øges med 7 mg/kg to gange dagligt hver anden uge op til den anbefalede dosis på 21 mg/kg to gange dagligt.

Dosisændringer bør ikke overskride en dosisøgning eller -reduktion på mere end 7 mg/kg to gange dagligt hver anden uge. Den laveste effektive dosis bør anvendes.

Spædbørn bør starte behandlingen med Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml oral opløsning.

Anbefalede doser til spædbørn i alderen fra 1 måned til under 6 måneder:

Vægt	Initial dosis: 7 mg/kg to gange dagligt	Maksimal dosis: 21 mg/kg to gange dagligt
4 kg	28 mg (0,3 ml) to gange dagligt	84 mg (0,85 ml) to gange dagligt
5 kg	35 mg (0,35 ml) to gange dagligt	105 mg (1,05 ml) to gange dagligt
7 kg	49 mg (0,5 ml) to gange dagligt	147 mg (1,5 ml) to gange dagligt

Følgende lægemiddelformuleringer er tilgængelige:

- En 300 ml flaske med en 10 ml oral sprøjte (som dispenserer op til 1 000 mg levetiracetam) med måleinddeling for hver 0,25 ml (svarende til 25 mg).
Denne formulering bør ordineres til børn i alderen 4 år og ældre, unge og voksne.
- En 150 ml flaske med en 3 ml oral sprøjte (som dispenserer op til 300 mg levetiracetam) med måleinddeling for hver 0,1 ml (svarende til 10 mg).
For at sikre nøjagtig dosering bør denne formulering ordineres til spædbørn og småbørn i alderen fra 6 måneder til under 4 år.
- En 150 ml flaske med en 1 ml oral sprøjte (som dispenserer op til 100 mg levetiracetam) med måleinddeling for hver 0,05 ml (svarende til 5 mg).
For at sikre nøjagtig dosering bør denne formulering ordineres til spædbørn i alderen 1 måned til under 6 måneder.

Administration

Den orale opløsning kan fortyndes i et glas vand eller en sutteflaske og kan tages med eller uden mad. Den bitre smag af levetiracetam kan opleves efter oralt indtag.

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 forsøg 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 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 forudeksisterende 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

Methylparahydroxybenzoat (E218) og propylparahydroxybenzoat (E216)

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml oral opløsning indeholder methylparahydroxybenzoat (E218) og propylparahydroxybenzoat (E216), som kan forårsage allergiske reaktioner (muligvis forsinkede).

Kalium

Dette lægemiddel indeholder 1,2 mmol (eller 46,65 mg) kalium pr. 15 ml. Dette bør tages med i overvejelserne hos patienter med reduceret nyrefunktion eller hos patienter, som er på en kontrolleret kaliumdiæt.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 15 ml, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Antiepileptika

Præ-marketing data fra kliniske undersøgelser 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 i pædiatriske patienter doseret med 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 samtidig behandling 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 tog enzyminducerende antiepileptiske lægemidler. Dosisjustering er ikke nødvendig.

Probenecid

Det er påvist, at probenecid (500 mg fire gange daglig), en substans som blokerer den tubulære sekretion i nyrerne, 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 daglig påvirker ikke farmakokinetikken af orale kontraceptiva (ethinylestradiol og levonorgestrel); endokrine parametre (luteiniserende hormon og progesteron) blev ikke ændret. Levetiracetam 2 000 mg daglig påvirkede ikke farmakokinetik af digoxin og warfarin; protrombin-tider blev ikke ændret. Samtidig indtagelse af digoxin, orale kontraceptiva og warfarin påvirkede ikke levetiracetams farmakokinetik.

Laksantia

Der foreligger enkeltstående indberetninger om nedsat effekt af levetiracetam i tilfælde, hvor osmotisk afførende macrogol blev administreret samtidig med oral levetiracetam. Derfor bør macrogol ikke indtages oralt i en time før og en time efter indtagelse af levetiracetam.

Mad og alkohol

Absorptionen af levetiracetam blev ikke ændret ved fødeindtagelse, men absorptionshastigheden blev lettere reduceret.

Der foreligger ikke data over interaktion mellem levetiracetam og alkohol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Der bør gives medicinsk specialistrådgivning til kvinder i den fertile alder. Behandling med levetiracetam bør revurderes, når en kvinde planlægger at blive gravid. Som med alle typer antiepileptikum 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 så foretrækkes monoterapi, 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 findes kun begrænset evidens på neuroudvikling hos børn udsat for levetiracetam monoterapi *in utero*. De nuværende epidemiologiske undersøgelser (med ca. 100 børn) tyder imidlertid ikke på øget risiko for neuro-udviklingsmæssige forstyrrelser eller forsinkelser.

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 tredje 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 og bør ikke anvendes under amning.

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 dyrestudier (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 bil og betjene maskiner. Da den individuelle følsomhed er forskellig, kan nogle patienter opleve døsighed eller andre central nervesystems relaterede symptomer især i begyndelsen af behandlingen eller ved øgning af dosis. Derfor tilrådes forsigtighed hos disse patienter ved udførelse af krævende opgaver, f.eks. kørsel og betjening af maskiner. Patienter skal rådes til ikke at føre motorkøretøj og betjene maskiner, før det er bevist, 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 studier 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.

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger rapporteret i kliniske undersøgelser (voksne, unge, børn og spædbørn >1 måned) og fra erfaring efter markedsføring vises i nedenstående tabel med organklasse og frekvens. Bivirkningerne er præsenteret i rækkefølge efter faldende alvorlighed, og deres frekvens 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 ($< 1/10\,000$).

Systemorgan- klasse (MedDRA- terminologi)	Hyppighed				
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden

Infektioner og parasitære sygdomme	Naso-faryngitis			Infektion	
Blod og lymfesystem			Trombocytopeni, leukopeni	Pancytopeni neutropeni, agranulocytose	
Immunsystemet				Medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), hypersensitivitet (inklusive angioødem og anafylaksi)	
Metabolisme og ernæring		Anoreksi	Vægttab, vægtstigning	Hyponatriæmi	
Psykiske forstyrrelser		Depression, fjendtlighed/ aggression, angst, insomni, nervøsitet/ irritabilitet	Selvmodsforsøg, selvmordstanker, psykose, unormal adfærd, hallucinationer, vrede, konfusion, panikanfald, affektlabilitet/ humørsvingninger, agitation	Selvmod, personligheds- forstyrrelse, abnorm tankegang, delirium	Obsessiv- kompulsiv lidelse**
Nervesystemet	Døsighed, hovedpine	Konvulsioner, balance- forstyrrelser, svimmelhed, letargi, tremor	Amnesi, hukommelses- svækkelse, koordinations- forstyrrelser/ ataksi, paræstesi, opmærksomheds- forstyrrelser	Koreoatetose, dyskinesi, hyperkinesi, gangforstyrrelse, encefalopati, forværrede krampeanfald, neuroleptisk malignt syndrom*	
Øjne			Diplopi, sløret syn		
Øre og labyrint		Vertigo			
Hjerte				QT-forlængelse på elektro- kardiogram	
Luftveje, thorax og mediastinum		Hoste			
Mave-tarm-kanalen		Abdominal- smerter, diarré, dyspepsi, opkastning, nausea		Pankreatitis	
Lever og galdeveje			Unormale leverfunktions- prøver	Leverinsufficiens, hepatitis	
Nyrer og				Akut nyreskade	

urinveje					
Hud og subkutane væv		Udslæt	Alopeeci, eksem, pruritus	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme	
Knogler, led, muskler og bindevæv			Muskelsvækkelse, myalgi	Rabdomyolyse og forhøjet indhold af kreatinkinase i blodet*	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Asteni/træthed			
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer			Skader ved uheld		

* Prævalensen er signifikant højere hos patienter af japansk afstamning i forhold til patienter af ikke-japansk afstamning.

**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.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Risikoen for anoreksi er større, når levetiracetam administreres samtidigt med topiramater.

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

Knoglemarvssuppression blev identificeret 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.

Levetiracetam kognitive og neuropsykologiske virkning hos 4-16 årige børn med partielt udløste anfald blev undersøgt i en dobbeltblind, placebokontrolleret pædiatrisk sikkerhedsundersøgelse med non-inferiort design. Undersøgelsen konkluderede, at levetiracetam ikke adskilte sig fra placebo (non-inferiort) i forhold til ændring fra *baseline* med hensyn til Leiter-R Opmærksomhed og Hukommelse, Hukommelsesscreening samlede score per-protokol population. Resultater relateret til adfærds- og følelsesmæssig funktion indikerede en forværring i aggressiv adfærd, vurderet ved brug af et systematisk og valideret instrument (CBLC - Achenbach Child Behavior Checklist), hos patienter behandlet med levetiracetam. Dog oplevede individer behandlet med levetiracetam i langtids-open-labelopfølgingsundersøgelsen i gennemsnit ikke forværring af deres adfærds- og følelsesmæssige funktion; særligt blev 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 bevidsthed, respirationshæmning og koma blev set ved overdosering med levetiracetam.

Behandling af overdosering

Efter en akut overdosis bør maven tømmes ved hjælp af maveskylning og induktion af opkastning. Der er ingen specifik antidot for 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 α -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* forsøg tyder på, at levetiracetam ikke ændrer cellens basale egenskaber og normale neurotransmission. *In vitro* forsøg viser, at levetiracetam påvirker de intraneuronale Ca^{2+} niveauer ved delvis hæmning af Ca^{2+} strømme af N-type og ved at reducere 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 ved *in vitro* forsøg påvist, at levetiracetam binder sig til et specifikt sted i hjernevæv hos gnave. 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 korrelerer med styrken af deres anti-anfalds beskyttelse i den audiogene epilepsimodel hos mus. 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 dyrestudiemodeller med partielle og primært generaliserede anfald uden at udvise en pro-konvulsiv 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 effekt og sikkerhed

Tillægsbehandling af voksne, unge, børn og spædbørn over 1 måned med epilepsi med partielt udløste anfald med eller uden sekundær generalisering

Effekten af levetiracetam hos voksne er blevet demonstreret i 3 dobbeltblinde placebokontrollerede forsøg 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 samlet analyse var den procentdel af patienterne, som opnåede 50 % eller større reduktion fra *baseline* i frekvensen af partielt udløste anfald pr. uge ved stabil dosis (12/14 uger) på 27,7 %, 31,6 % og 41,3 % for patienter, som fik hhv. 1 000, 2 000 eller 3 000 mg levetiracetam og på 12,6 % hos patienter, som fik placebo.

Pædiatrisk population

Effekten af levetiracetam hos pædiatriske patienter (4-16 år) blev påvist i et dobbeltblindt placebokontrolleret forsøg med 198 patienter og en behandlingsvarighed på 14 uger. I dette forsøg fik patienterne levetiracetam som en fast dosis på 60 mg/kg/dag (fordelt på to doser daglig). 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 partielt udløste 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.

Effekten af levetiracetam hos pædiatriske patienter (1 måned til under 4 år) blev påvist i et dobbeltblindt, placebokontrolleret forsøg med 116 patienter og en behandlingsvarighed på 5 dage. I dette forsøg fik patienterne en daglig dosis oral opløsning på 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg eller 50 mg/kg baseret på en titreringsplan i forhold til deres alder. Der blev anvendt en dosis på 20 mg/kg/dag titreret til 40 mg/kg/dag for spædbørn fra 1 måned op til 6 måneder og en dosis på 25 mg/kg/dag titreret til 50 mg/kg/dag for spædbørn og børn fra 6 måneder op til 4 år i denne undersøgelse. Den daglige dosis blev fordelt på 2 doser.

Det primære mål for effektivitet var responsraten (procent af patienter med ≥ 50 % reduktion i frekvensen af daglige partielt udløste anfald i forhold til *baseline*) vurderet af en centralt blindet læser ved brug af 48 timers video EEG. Effektanalyserne omfattede 109 patienter, som havde mindst 24 timers video EEG i både *baseline* samt i evalueringsperioderne. 43,6 % af de patienter, som blev behandlet med levetiracetam, og 19,6 % af de patienter, som fik placebo, blev betragtet som responderende. Resultaterne er konsistente på tværs af aldersgrupper. Ved fortsat langtidsbehandling var 8,6 % af patienterne anfaldsfrie i mere end 6 måneder, og 7,8 % var anfaldsfrie i mindst 1 år. 35 spædbørn under 1 år med partielt udløste anfald har været eksponeret i et placebokontrolleret klinisk studie, heraf var kun 13 yngre end 6 måneder.

Monoterapi behandling af patienter over 16 år, som for nyligt har fået stillet diagnosen epilepsi med partielt udløste anfald med eller uden sekundær generalisering:

Effekten af levetiracetam som monoterapi behandling 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 forsøg, 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:
Effekten af levetiracetam, hos patienter over 12 år med idiopatisk generaliseret epilepsi med myoklone anfald i forskellige syndromer, blev påvist i et dobbeltblindt placebokontrolleret forsøg med en behandlingsvarighed på 16 uger. De fleste af patienterne havde juvenil myoklon epilepsi. I dette forsøg var dosis af levetiracetam 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:
Effekten af levetiracetam blev påvist i et 24 ugers dobbeltblindt placebokontrolleret forsøg, 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 forsøg var dosis af levetiracetam 3 000 mg/dag for voksne og unge eller 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

Levetiracetam er en højt opløselig og permeabel substans. Den farmakokinetiske profil er lineær med lille variation hos det enkelte individ og mellem individer. Der ses ikke ændringer i clearance efter gentagen dosering. Der er ikke holdepunkter for nogen relevant køn, race eller døgnvariation. Den farmakokinetiske profil er sammenlignelig hos raske forsøgspersoner og hos patienter med epilepsi.

På grund af fuldstændig og lineær absorption kan plasmaniveauerne forudsiges ud fra oral dosis af levetiracetam udtrykt som mg/kg legemsvægt. Der er derfor ikke behov for monitorering af plasmakoncentrationen af levetiracetam.

Signifikant korrelation mellem spyt- og plasmakoncentrationer er blevet påvist hos voksne og børn (ratio af spyt/plasmakoncentrationer strakte sig fra 1 til 1,7 for henholdsvis orale tabletformuleringer og orale opløsningsformuleringer 4 timer efter dosering).

Voksne og unge

Absorption

Levetiracetam absorberes hurtigt efter oral indgift. Den absolutte orale biotilgængelighed er næsten 100 %.

Maksimal plasmakoncentrationer (C_{max}) opnås 1,3 time efter indtagelse. Stabilt plasmaniveau (steady state) opnås indenfor 2 dage med dosering 2 gange dagligt.

Maksimal koncentrationer (C_{max}) er normalt 31 og 43 µg/ml efter henholdsvis en enkelt dosis på 1 000 mg og gentagen dosering 1 000 mg 2 gange daglig.

Absorptionen er ikke dosisafhængig og ændres ikke ved fødeindtagelse.

Fordeling

Der foreligger ingen data vedrørende vævsfordeling hos mennesker. Hverken levetiracetam eller den primære metabolit bindes signifikant til plasmaproteiner (<10 %). Fordelingsvolumen for levetiracetam er ca. 0,5 til 0,7 l/kg, en værdi der ligger tæt på total volumen af kropsvæske.

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 afhængigt 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 omdannelse for levetiracetam og dets primære metabolit.

In vitro undersøgelser 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 fremkaldte ikke enzyminduktion i dyrkede humane hepatocytter, og levetiracetam havde ingen eller lille effekt på CYP1A2, SULT1E1 eller UGT1A1. 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 helkrops clearance var 0,96 ml/min/kg.

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

Den akkumulerede urinudskillelse af levetiracetam og dets primære metabolit var indenfor 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 dens 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 i 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)

Efter indgivelse af en enkelt oral dosis (20 mg/kg) til børn (6-12 år) med epilepsi, var halveringstiden for levetiracetam 6,0 timer. Den tilsyneladende vægtjusterede krops 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-plasmakonzentration blev observeret 0,5 til 1,0 timer efter dosering. Lineær og dosisproportional stigning blev observeret for peak-plasmakonzentrationer og AUC. Elimineringshalveringstiden var tilnærmelsesvis 5 timer. Den tilsyneladende clearance fra kroppen var 1,1 ml/min/kg.

Spædbørn og børn (1 måned til 4 år)

Efter administration af en enkelt dosis (20 mg/kg) 100 mg/ml oral opløsning til epileptiske børn (1 måned til 4 år) blev levetiracetam hurtigt absorberet og peak-plasmakonzentrationer blev observeret ca. 1 time efter administration. Farmakokinetiske resultater indikerer, at halveringstiden var kortere (5,3 timer) end for voksne (7,2 timer), og tilsyneladende clearance er hurtigere (1,5 ml/min/kg) end hos voksne (0,96 ml/min/kg).

I den populationsbaserede farmakokinetiske analyse udført med patienter i alderen fra 1 måned til 16 år var kropsvægten korreleret til den tilsyneladende clearance (clearance steg med øget kropsvægt) og tilsyneladende fordelingsvolumen i signifikant grad. Alder havde også en indflydelse på begge parametre. Denne effekt var udtalt for de yngste spædbørn og aftog med stigende alder for til sidst at forsvinde omkring 4 års alderen.

I begge populationsbaserede farmakokinetiske analyser var der omkring 20 % stigning i den tilsyneladende clearance for levetiracetam, når levetiracetam blev administreret samtidig med et enzyminducerende antiepileptikum.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

Bivirkninger som ikke var observeret i kliniske studier, men set hos rotte og i mindre udstrækning hos mus ved eksponeringsniveauer der svarede til eksponeringsniveauet hos menneske og med mulig relevans for klinisk anvendelse, var leverændringer, som tyder på et adaptivt respons så som vægtstigning, centrilobulær hypertrofi, fedtinfiltration og forhøjede leverenzymen i plasma.

Der blev ikke observeret bivirkninger mht. mandlig eller kvindelig fertilitet eller andre reproduktionsparametre hos rotter ved doser på op til 1 800 mg/kg/dag (6 x MRHD på basis af mg/m²) i forældre og F1-afkom.

Der blev udført to embryo-føtale udviklingsstudier med 400, 1 200 og 3 600 mg/kg/dag i rotter. Kun i ét af de to embryo-føtale udviklingsstudier 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 embryo mortaliteten og ingen øget forekomst af malformationer. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) var 3 600 mg/kg/dag for gravide 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 udviklingsstudier 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

samt 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 udviklingsstudier med levetiracetam-doser på 70, 350 og 1 800 mg/kg/dag i rotter. NOAEL var ≥ 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 dyrestudier 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

Methylparahydroxybenzoat (E218)
Propylparahydroxybenzoat (E216)
Acesulfamkalium (E950)
Grapefrugtsmag
Citronsyremonohydrat
Natriumhydroxid
Renset vand

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Færdigt produkt: 36 måneder.
Efter åbning: 4 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevar flasken i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

300 ml brun glasflaske (type III) med hvidt børnesikret låg (polypropylen) i en kartonæske, der også indeholder en 10 ml gradueret oral sprøjte (polypropylen, polyethylen) og en adaptor til sprøjten (polyethylen).

150 ml brun glasflaske (type III) med hvidt børnesikret låg (polypropylen) i en kartonæske, der også indeholder en 3 ml gradueret oral sprøjte (polypropylen, polyethylen) og en adaptor til sprøjten (polyethylen).

150 ml brun glasflaske (type III) med hvidt børnesikret låg (polypropylen) i en kartonæske, der også indeholder en 1 ml gradueret oral sprøjte (polypropylen, polyethylen) og en adaptor til sprøjten (polyethylen).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland
E-mail: info@ratiopharm.de

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/702/001
EU/1/11/702/002
EU/1/11/702/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26. august 2011
Dato for seneste fornyelse: 28. april 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om Levetiracetam ratiopharm findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) 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(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

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

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Germany

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 periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger 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 den europæiske webportal for lægemidler.

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

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre karton til blisterkort

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam ratiopharm 250 mg filmovertrukne tabletter
levetiracetam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 250 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet.

20 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
50 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland
E-mail: info@ratiopharm.de

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/702/004
EU/1/11/702/005
EU/1/11/702/006
EU/1/11/702/007
EU/1/11/702/008

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Levetiracetam ratiopharm 250 mg

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:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydreetiket til multipakning med gennemsigtig folie - med tekst i "blå boks"

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam ratiopharm 250 mg filmovertrukne tabletter
levetiracetam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 250 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet.

Multipakning: 200 (2 pakninger a 100) filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP
Se den ydre karton.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland
E-mail: info@ratiopharm.de

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/702/009

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot
Se den ydre karton.

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I 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:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Multipakning yderkarton til blisterkort - uden tekst i "blå boks"

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam ratiopharm 250 mg filmovertrukne tabletter
levetiracetam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 250 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet.

100 filmovertrukne tabletter.
Komponenterne i en multipakning kan ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland
E-mail: info@ratiopharm.de

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/702/009

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Levetiracetam ratiopharm 250 mg

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 BLISTER ELLER STRIP**Blisterkort****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Levetiracetam ratiopharm 250 mg filmovertrukne tabletter
levetiracetam

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ratiopharm

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Ydre karton til blisterkort****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Levetiracetam ratiopharm 500 mg filmovertrukne tabletter
levetiracetam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 500 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet.

10 filmovertrukne tabletter
20 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
50 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland
E-mail: info@ratiopharm.de

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/702/010
EU/1/11/702/011
EU/1/11/702/012
EU/1/11/702/013
EU/1/11/702/014
EU/1/11/702/015

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Levetiracetam ratiopharm 500 mg

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:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydreetiket til multipakning med gennemsigtig folie - med tekst i "blå boks"

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam ratiopharm 500 mg filmovertrukne tabletter
levetiracetam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 500 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet.

Multipakning: 200 (2 pakker a 100) filmovertrukne tabletter.

Multipakning: 120 (2 pakker a 60) filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Til oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

Se den ydre karton.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland
E-mail: info@ratiopharm.de

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/702/016
EU/1/11/702/017

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot
Se den ydre karton.

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I 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:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Multipakning yderkarton til blisterkort - uden tekst i "blå boks"

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam ratiopharm 500 mg filmovertrukne tabletter
levetiracetam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 500 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet.

100 filmovertrukne tabletter.
Komponenterne i en multipakning kan ikke sælges separat.

60 filmovertrukne tabletter.
Komponenterne i en multipakning kan ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE**

ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland
E-mail: info@ratiopharm.de

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/702/016
EU/1/11/702/017

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Levetiracetam ratiopharm 500 mg

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 BLISTER ELLER STRIP**Blisterkort****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Levetiracetam ratiopharm 500 mg filmovertrukne tabletter
levetiracetam

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ratiopharm

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Ydre karton til blisterkort****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Levetiracetam ratiopharm 750 mg filmovertrukne tabletter
levetiracetam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 750 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet.

20 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
50 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter
80 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland
E-mail: info@ratiopharm.de

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/702/018
EU/1/11/702/019
EU/1/11/702/020
EU/1/11/702/021
EU/1/11/702/022
EU/1/11/702/023

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Levetiracetam ratiopharm 750 mg

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:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydreetiket til multipakning med gennemsigtig folie - med tekst i "blå boks"

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam ratiopharm 750 mg filmovertrukne tabletter
levetiracetam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 750 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet.

Multipakning: 200 (2 pakker a 100) filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP
Se den ydre karton.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland
E-mail: info@ratiopharm.de

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/702/024

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot
Se den ydre karton.

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I 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:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Multipakning yderkarton til blisterkort - uden tekst i "blå boks"

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam ratiopharm 750 mg filmovertrukne tabletter
levetiracetam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 750 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet.

100 filmovertrukne tabletter.
Komponenterne i en multipakning kan ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland
E-mail: info@ratiopharm.de

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/702/024

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Levetiracetam ratiopharm 750 mg

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 BLISTER ELLER STRIP**Blisterkort****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Levetiracetam ratiopharm 750 mg filmovertrukne tabletter
levetiracetam

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ratiopharm

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre karton til blisterkort

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg filmovertukne tabletter
levetiracetam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertukket tablet indeholder 1 000 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertukket tablet.

10 filmovertukne tabletter
20 filmovertukne tabletter
30 filmovertukne tabletter
50 filmovertukne tabletter
60 filmovertukne tabletter
100 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland
E-mail: info@ratiopharm.de

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/702/025
EU/1/11/702/026
EU/1/11/702/027
EU/1/11/702/028
EU/1/11/702/029
EU/1/11/702/030

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg

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:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydreetiket til multipakning med gennemsigtig folie - med tekst i "blå boks"

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg filmovertrukne tabletter
levetiracetam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 1 000 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet.

Multipakning: 200 (2 pakker a 100) filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP
Se den ydre karton.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland
E-mail: info@ratiopharm.de

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/702/031

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot
Se den ydre karton.

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I 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:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Multipakning yderkarton til blisterkort - uden tekst i "blå boks"

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg filmovertrukne tabletter
levetiracetam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 1 000 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet.

100 filmovertrukne tabletter.
Komponenterne i en multipakning kan ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland
E-mail: info@ratiopharm.de

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/702/031

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg

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 BLISTER ELLER STRIP**Blisterkort****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg filmovertrukne tabletter
levetiracetam

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ratiopharm

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Karton til flasker – 300 ml (10 ml sprøjte)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml oral opløsning.
levetiracetam

Til voksne og børn fra 4 år.

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml oral opløsning indeholder 100 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder methylparahydroxybenzoat og propylparahydroxybenzoat og kalium.

Læs indlægssedlen inden brug.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Oral opløsning

300 ml oral opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral anvendelse.

Brug 10 ml sprøjten, som ligger i pakningen.

[Tekst på piktogram]

300 ml 10 ml 4+ år

Tages på følgende måde:

[plads til angivelse af dosis]

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Må ikke anvendes senere end 4 måneder efter første åbning.

Første åbning:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar flasken i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/702/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml.

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:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Etiket til flaske – 300 ml (10 ml sprøjte)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml oral opløsning
levetiracetam

Til voksne og børn fra 4 år.

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml oral opløsning indeholder 100 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder methylparahydroxybenzoat og propylparahydroxybenzoat og kalium.

Læs indlægssedlen inden brug.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Oral opløsning.

300 ml oral opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Til oral anvendelse.

Brug 10 ml sprøjten, som ligger i pakningen.

[Tekst på piktogram]

300 ml

10 ml

4+ år

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Må ikke anvendes senere end 4 måneder efter første åbning.

Første åbning:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar flasken i den ydre karton for at beskytte mod lys.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/702/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Hvis der ikke anvendes en ydre emballage

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Hvis der ikke anvendes en ydre emballage

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Karton til flasker – 150 ml (3 ml sprøjte)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml oral opløsning.
levetiracetam

Til børn fra 6 måneder til under 4 år.

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml oral opløsning indeholder 100 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder methylparahydroxybenzoat og propylparahydroxybenzoat og kalium.
Læs indlægssedlen inden brug.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Oral opløsning

150 ml oral opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Til oral anvendelse.

Brug 3 ml sprøjten, som ligger i pakningen.

[Tekst på piktogram]

150 ml 3 ml 6-48 måneder

Tages på følgende måde:

[plads til angivelse af dosis]

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Må ikke anvendes senere end 4 måneder efter første åbning.

Første åbning:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar flasken i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/702/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml.

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:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Etiket til flaske – 150 ml (3 ml sprøjte)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml oral opløsning
levetiracetam

Til børn fra 6 måneder til under 4 år.

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml oral opløsning indeholder 100 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder methylparahydroxybenzoat og propylparahydroxybenzoat og kalium.
Læs indlægssedlen inden brug.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Oral opløsning.

150 ml oral opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Til oral anvendelse.

Brug 3 ml sprøjten, som ligger i pakningen.

[Tekst på piktogram]

150 ml

3 ml

6-48 måneder

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

Må ikke anvendes senere end 4 måneder efter første åbning.
Første åbning:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER
--

Opbevar flasken i den ydre karton for at beskytte mod lys.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/702/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Hvis der ikke anvendes en ydre emballage

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

Hvis der ikke anvendes en ydre emballage

PC:

SN:

NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Karton til flasker – 150 ml (1 ml sprøjte)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml oral opløsning.
levetiracetam

Til børn fra 1 måned til under 6 måneder.

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml oral opløsning indeholder 100 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder methylparahydroxybenzoat og propylparahydroxybenzoat og kalium.
Læs indlægssedlen inden brug.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Oral opløsning

150 ml oral opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral anvendelse.

Brug 1 ml sprøjten, som ligger i pakningen.

[Tekst på piktogram]

150 ml 1 ml 1-6 måneder

Tages på følgende måde:

[plads til angivelse af dosis]

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

Må ikke anvendes senere end 4 måneder efter første åbning.

Første åbning:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar flasken i den ydre karton for at beskytte mod lys.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/702/003

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml.

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:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Etiket til flaske – 150 ml (1 ml sprøjte)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml oral opløsning
levetiracetam

Til børn fra 1 måned til under 6 måneder.

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml oral opløsning indeholder 100 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder methylparahydroxybenzoat og propylparahydroxybenzoat og kalium.
Læs indlægssedlen inden brug.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Oral opløsning.

150 ml oral opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Til oral anvendelse.

Brug 1 ml sprøjten, som ligger i pakningen.

[Tekst på piktogram]

150 ml

1 ml

1-6 måneder

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

Må ikke anvendes senere end 4 måneder efter første åbning.

Første åbning:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER
--

Opbevar flasken i den ydre karton for at beskytte mod lys.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/702/003

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Hvis der ikke anvendes en ydre emballage

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

Hvis der ikke anvendes en ydre emballage

PC:
SN:
NN:

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Levetiracetam ratiopharm 250 mg filmovertukne tabletter
Levetiracetam ratiopharm 500 mg filmovertukne tabletter
Levetiracetam ratiopharm 750 mg filmovertukne tabletter
Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg filmovertukne tabletter

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 ratiopharm 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 en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. 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 tage Levetiracetam ratiopharm
3. Sådan skal du tage Levetiracetam ratiopharm
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

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

Levetiracetam ratiopharm anvendes:

- som monoterapi (eneste lægemiddel) hos voksne og unge over 16 år med nydiagnosticeret epilepsi til behandling af en bestemt type 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 (partielt udløste anfald med eller uden sekundær generalisering). Du har fået levetiracetam af din læge for at nedbringe antallet af anfald
- som tillægsbehandling til andre antiepileptika til behandling af:
 - partielt udløste anfald med eller uden generalisering hos voksne, unge, børn og spædbørn over 1 måned
 - 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 inklusiv bevidstløshed) hos voksne og unge over 12 år med idiopatisk generaliseret epilepsi (den type epilepsi, som menes at være genetisk forårsaget).

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Levetiracetam ratiopharm

Tag ikke Levetiracetam ratiopharm

- Hvis du er allergisk over for levetiracetam, pyrrolidonderivater eller et af de øvrige

indholdsstoffer i Levetiracetam ratiopharm (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Levetiracetam ratiopharm

- Hvis du lider af nyreproblemer. Følg lægens instruktioner. Han/hun kan beslutte, 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 ratiopharm, 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 ratiopharm, skal du søge læge så hurtigt som muligt.

Børn og unge

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

Brug af anden medicin sammen med Levetiracetam ratiopharm

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

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 Levetiracetam ratiopharm. Levetiracetam kan anvendes under graviditeten, hvis det efter omhyggelig vurdering anses for klinisk nødvendigt.

Du bør ikke standse med behandlingen uden aftale med din læge.

Risiko for medfødte misdannelser hos dit ufødte barn kan ikke udelukkes helt.

Det anbefales ikke at amme under behandlingen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

3. Sådan skal du tage Levetiracetam ratiopharm

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Tag det antal tabletter, som lægen har ordineret.

Levetiracetam ratiopharm skal tages to gange dagligt, én gang om morgenen og én gang om aftenen, på omtrent samme tidspunkt hver dag.

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 tage Levetiracetam ratiopharm, vil din læge ordinere en lavere dosis i 2 uger, før du får den laveste daglige dosis.
Eksempel: Hvis din daglige dosis er bestemt til at være 1 000 mg, er din lavere startdosis 1 tablet på 250 mg om morgenen og 1 tablet på 250 mg om aftenen, og dosis vil blive gradvist forhøjet, så den når 1 000 mg dagligt efter 2 uger.
- **Unge (12 til 17 år), der vejer 50 kg eller mindre:**
Din læge vil ordinere den mest passende lægemiddelform af Levetiracetam ratiopharm i henhold til vægt og dosis.
- **Dosis til spædbørn (1 måned til 23 måneder) og børn (2-11 år), som vejer under 50 kg:**
Din læge vil ordinere den mest hensigtsmæssige lægemiddelform af Levetiracetam ratiopharm i henhold til alder, vægt og dosis.

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml oral opløsning er den bedst egnede lægemiddelformulering til spædbørn og børn under 6 år og til børn og unge (fra 6 til 17 år), som vejer mindre end 50 kg, og hvor tabletter ikke muliggøre nøjagtig dosis.

Indtagelsesmåde

Levetiracetam ratiopharm fillovertrukne tabletter synkes med rigelig væske (f.eks. et glas vand). Du kan tage Levetiracetam ratiopharm med eller uden mad. Den bitre smag af levetiracetam kan opleves efter oralt indtag.

Behandlingsvarighed

- Levetiracetam ratiopharm anvendes til kronisk behandling. Du skal fortsætte behandling med Levetiracetam ratiopharm så lang tid, som din læge har fortalt dig.
- Stop ikke behandlingen uden lægens anbefaling, da dette kan øge antallet af anfald.

Hvis du har taget for mange Levetiracetam ratiopharm

Bivirkningerne af en overdosis af Levetiracetam ratiopharm er søvnighed, uro, aggressiv adfærd, nedsat årvågenhed, vejtrækningsbesvær og koma.

Kontakt lægen, hvis du har taget flere tabletter, end du burde. Din læge vil fastlægge den bedst mulige behandling af overdosering.

Hvis du har glemt at tage Levetiracetam ratiopharm

Kontakt lægen, hvis du har glemt en eller flere doser.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt tablet.

Hvis du holder op med at tage Levetiracetam ratiopharm

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

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

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin 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 eller svælg (Quinckes ødem)
- influenzalignende symptomer og udslæt i ansigtet, som efterfølges af udbredt udslæt med feber, forhøjede leverenzymniveauer i blodprøver og et forhøjet antal af en bestemt type hvide blodlegemer (eosinofili) og forstørrede lymfekirtler (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, somnolens (døsighed), amnesi (hukommelsestab), hukommelsessvækkelse (glemsomhed), 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 nogle af bivirkningerne 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 personer

- snue;
- døsighed, hovedpine.

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

- 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);
- vertigo (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 personer

- nedsat antal blodplader og hvide blodlegemer;
- vægttab, vægtstigning;
- selvmordsforsøg og selvmordstanker, mental ubalance, unormal adfærd, hallucinationer, vrede, forvirring, panikanfald, følelsesmæssig ustabilitet/humørsvingninger, rastløs uro;
- amnesi (hukommelsestab), hukommelsessvækkelse (glemsomhed), koordinationsbesvær, paræstesi (prikken, snurrende fornemmelser eller følelsesløshed i huden), opmærksomhedsforstyrrelser (koncentrationsbesvær);
- dobbeltsyn, sløret syn;
- forhøjede/unormale værdier i leverfunktionsprøver;
- hårtab, eksem, kløe;
- muskelsvaghed, muskelsmerter;
- skader ved uheld.

Sjælden: kan forekomme hos op til 1 ud af 1000 personer

- 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, 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–Johnson syndrom*) eller en mere alvorlig form, der forårsager afskalning af huden på mere end 30 % af kropsoverfladen (*toksisk epidermal nekrolyse*);
- rabdomyolyse (nedbrydning af muskelvæv) og forbundet med forhøjet indhold af kreatinkinase i blodet. Forekomsten er betydeligt højere hos patienter af japansk afstamning i forhold til 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 personer

- 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 eller apoteket. 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 æsken og blisterkortet efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevar

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Levetiracetam ratiopharm indeholder:

Aktivt stof: levetiracetam.

En filmoverttrukket tablet med Levetiracetam ratiopharm 250 mg indeholder 250 mg levetiracetam.

En filmoverttrukket tablet med Levetiracetam ratiopharm 500 mg indeholder 500 mg levetiracetam.

En filmoverttrukket tablet med Levetiracetam ratiopharm 750 mg indeholder 750 mg levetiracetam.

En filmoverttrukket tablet med Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg indeholder 1 000 mg levetiracetam.

Øvrige indholdsstoffer:

Tabletterne:

Macrogol 6000, kolloid vandfri silica, crospovidon, pulveriseret cellulose, magnesiumstearat.

Filmovertæk:

Levetiracetam ratiopharm 250 mg

Polyvinylalkohol, titandioxid (E171), macrogol, talcum, blå indigocarmin aluminium lake (E132).

Levetiracetam ratiopharm 500 mg

Hypromellose (E464), mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), macrogol 40 stearat type 1, titandioxid, anatase (E171), gul jernoxid (E172).

Levetiracetam ratiopharm 750 mg

Hypromellose (E464), mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), macrogol 40 stearat type I, titandioxid, anatase (E171), gul jernoxid (E172), rød jernoxid (E172).

Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg

Hypromellose (E464), mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), macrogol 40 stearat type I, titandioxid (E171)

Udseende og pakningsstørrelser

Levetiracetam ratiopharm 250 mg

Filmovertrukne tabletter er blå, aflange og med delekræV på den ene side, og de fås i pakningsstørrelser med 20, 30, 50, 60 eller 100 filmovertrukne tabletter eller multipakninger med 200 (2 pakninger med 100) filmovertrukne tabletter.

Levetiracetam ratiopharm 500 mg

Filmovertrukne tabletter er gule, ovale og med delekærv på den ene side, og de fås i pakningsstørrelser med 10, 20, 30, 50, 60 eller 100 filmovertrukne tabletter eller multipakninger med 120 (2 pakninger med 60) eller 200 (2 pakninger med 100) filmovertrukne tabletter.

Levetiracetam ratiopharm 750 mg

Filmovertrukne tabletter er lyserøde, aflange og med delekærv på begge sider, og de fås i pakningsstørrelser med 20, 30, 50, 60, 80 eller 100 filmovertrukne tabletter eller multipakninger med 200 (2 pakninger med 100) filmovertrukne tabletter.

Levetiracetam ratiopharm 1 000 mg

Filmovertrukne tabletter er hvide, aflange og med delekærv på begge sider, og de fås i pakningsstørrelser med 10, 20, 30, 50, 60 eller 100 filmovertrukne tabletter eller multipakninger med 200 (2 pakninger med 100) filmovertrukne tabletter.

Tabletterne kan deles i to lige store halvdele.

Levetiracetam ratiopharm fås i pakningsstørrelser med 20, 30, 50, 60 eller 100 filmovertrukne tabletter eller multipakninger med 200 (2 pakninger med 100) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland
E-mail: info@ratiopharm.de

Fremstiller:

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Tyskland

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel./Tél.: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 73140202

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel.: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp.z.o.o
Tel: +48 223459300

Portugal

ratiopharm, Comércio e Indústria de Produtos
Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned ÅÅÅÅ}

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

Indlægsseddel: Information til patienten

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml oral 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 ratiopharm 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 en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. 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 tage Levetiracetam ratiopharm
3. Sådan skal du tage Levetiracetam ratiopharm
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

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

Levetiracetam ratiopharm anvendes:

- som monoterapi (eneste lægemiddel) hos voksne og unge over 16 år med nydiagnosticeret epilepsi til behandling af en bestemt type 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 (partielt udløste anfald med eller uden sekundær generalisering). Du har fået levetiracetam af din læge for at nedbringe antallet af anfald
- som tillægsbehandling til andre antiepileptika til behandling af:
 - partielt udløste anfald med eller uden generalisering hos voksne, unge, børn og spædbørn over 1 måned 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 inklusiv bevidstløshed) hos voksne og unge over 12 år med idiopatisk generaliseret epilepsi (den type epilepsi, som menes at være genetisk forårsaget).

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Levetiracetam ratiopharm

Tag ikke Levetiracetam ratiopharm

- Hvis du er allergisk over for levetiracetam, pyrrolidonderivater eller et af de øvrige indholdsstoffer i Levetiracetam ratiopharm (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Levetiracetam ratiopharm

- Hvis du lider af nyreproblemer. Følg lægens instruktioner. Han/hun kan beslutte, 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 ratiopharm, 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 ratiopharm, skal du søge læge så hurtigt som muligt.

Børn og unge

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

Brug af anden medicin sammen med Levetiracetam ratiopharm

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

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 Levetiracetam ratiopharm. Levetiracetam kan anvendes under graviditeten, hvis det efter omhyggelig vurdering anses for klinisk nødvendigt.

Du bør ikke standse med behandlingen uden aftale med din læge.

Risiko for medfødte misdannelser hos dit ufødte barn kan ikke udelukkes helt.

Det anbefales ikke at amme under behandlingen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

Levetiracetam ratiopharm indeholder methylparahydroxybenzoat, propylparahydroxybenzoat, kalium og natrium

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml oral opløsning indeholder methylparahydroxybenzoat (E218) og propylparahydroxybenzoat (E216), som kan forårsage allergiske reaktioner (muligvis forsinkede).

Dette lægemiddel indeholder 1,2 mmol (eller 46,65 mg) kalium pr. 15 ml. Hvis De har nedsat nyrefunktion og/eller får kaliumfattig diæt, skal De tage hensyn hertil.
Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 15 ml, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

3. Sådan skal du tage Levetiracetam ratiopharm

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Levetiracetam ratiopharm skal tages to gange dagligt, om morgenen og om aftenen, på omtrent samme tidspunkt hver dag.

Tag den orale opløsning efter lægens anvisninger.

Monoterapi (fra 16 år)

Voksne (≥18 år) og unge (fra 16 år):

Til patienter på 4 år og derover afmåles den korrekte dosis med 10 ml-sprøjten, der er vedlagt pakningen.

Den anbefalede dosis: Levetiracetam ratiopharm tages to gange dagligt i to lige store doser, idet der til hver dosis afmåles mellem 5 ml (500 mg) og 15 ml (1 500 mg).

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

Tillægsbehandling

Dosis til voksne og unge (12 til 17 år):

Til patienter på 4 år og derover afmåles den korrekte dosis med 10 ml-sprøjten, der er vedlagt pakningen.

Den anbefalede dosis: Levetiracetam ratiopharm tages to gange dagligt i to lige store doser, idet der til hver dosis afmåles mellem 5 ml (500 mg) og 15 ml (1 500 mg).

Dosis til børn på 6 måneder og derover:

Lægen vil ordinere den mest hensigtsmæssige lægemiddelform af Levetiracetam ratiopharm afhængigt af alder, vægt og dosis.

Til børn fra 6 måneder til 4 år afmåles den korrekte dosis ved hjælp af 3 ml-sprøjten, som er vedlagt pakningen.

Til børn over 4 år afmåles den korrekte dosis ved hjælp af 10 ml-sprøjten, som er vedlagt pakningen.

Den anbefalede dosis: Levetiracetam ratiopharm gives to gange dagligt i to lige store doser, idet der til hver dosis afmåles mellem 0,1 ml (10 mg) og 0,3 ml (30 mg) pr. kg af barnets legemsvægt (se tabellen nedenfor, der indeholder eksempler på dosis).

Dosis til børn på 6 måneder og derover:

Vægt	Initial dosis: 0,1 ml/kg to gange dagligt	Maksimal dosis: 0,3 ml/kg to gange dagligt
6 kg	0,6 ml to gange dagligt	1,8 ml to gange dagligt
8 kg	0,8 ml to gange dagligt	2,4 ml to gange dagligt
10 kg	1 ml to gange dagligt	3 ml to gange dagligt
15 kg	1,5 ml to gange dagligt	4,5 ml to gange dagligt
20 kg	2 ml to gange dagligt	6 ml to gange dagligt
25 kg	2,5 ml to gange dagligt	7,5 ml to gange dagligt
Fra 50 kg	5 ml to gange dagligt	15 ml to gange dagligt

Dosis til spædbørn (1 måned til under 6 måneder):

Til spædbørn fra 1 måned til under 6 måneder afmåles den korrekte dosis ved hjælp af 1 ml-sprøjten, som er vedlagt pakningen.

Den anbefalede dosis: Levetiracetam ratiopharm gives to gange dagligt i to lige store doser, idet der til hver dosis afmåles mellem 0,07 ml (7 mg) og 0,21 ml (21 mg) pr. kg af spædbarnets legemsvægt (se tabellen nedenfor, der indeholder eksempler på dosis).

Dosis til spædbørn (1 måned til under 6 måneder):

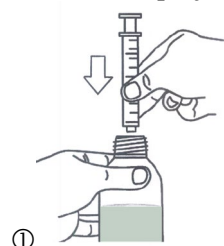
Vægt	Initial dosis: 0,07 ml/kg to gange dagligt	Maksimal dosis: 0,21 ml/kg to gange dagligt
4 kg	0,3 ml to gange dagligt	0,85 ml to gange dagligt
5 kg	0,35 ml to gange dagligt	1,05 ml to gange dagligt
6 kg	0,45 ml to gange dagligt	1,25 ml to gange dagligt
7 kg	0,5 ml to gange dagligt	1,5 ml to gange dagligt

Indtagelsesmåde

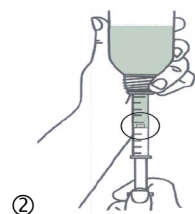
Efter afmåling af den korrekte dosis med en passende sprøjte kan Levetiracetam ratiopharm oral opløsning fortyndes i et glas vand eller en sutteflaske. Du kan tage Levetiracetam ratiopharm med eller uden mad. Den bitre smag af levetiracetam kan opleves efter oralt indtag.

Brugsanvisning:

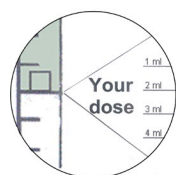
- Åbn flasken: tryk låget ned og vrid det mod uret.
- Tag sprøjten og placer den i flaskeåbningen. For at gøre dette skal stemplet være skubbet helt ind i sprøjten (figur ①).



- Hold godt fast på flasken og sprøjten. Vend flasken og sprøjten med bunden i vejret (figur ②)

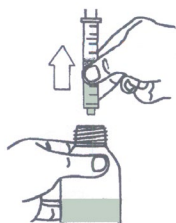


- Fyld sprøjten med væsken ved at trække stemplet ned til den gradueringsmarkering, der svarer til det antal milliliter (ml), lægen har ordineret.
- Du kan læse det tilsvarende antal milliliter ved begyndelsen af den tykke del på stemplet (figur ③).



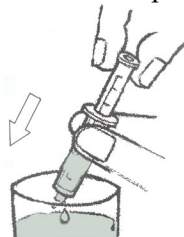
③

- Hvis der er bobler, skal stemplet skubbes ind i sprøjten igen, og sprøjten fyldes igen langsomt.
- Vend flasken og den fyldte sprøjte om igen.
- Fjern den fyldte sprøjte fra flasken (figur ④).



④

- Tøm sprøjtes indhold ud i et glas vand ved at trykke stemplet i bund i sprøjten (figur ⑤).



⑤

- Luk flasken med plastiskrue låget efter brug.
- Drik hele indholdet i glasset.
- Vask sprøjten efter brug med vand ved at fylde og tømme sprøjten et par gange.

Behandlingsvarighed

- Levetiracetam ratiopharm anvendes til kronisk behandling. Du skal fortsætte behandling med Levetiracetam ratiopharm så lang tid, som din læge har fortalt dig.
- Stop ikke behandlingen uden lægens anbefaling, da dette kan øge antallet af anfald.

Hvis du har taget for meget Levetiracetam ratiopharm

Bivirkningerne af en overdosis af Levetiracetam ratiopharm er søvnighed, uro, aggressiv adfærd, nedsat årvågenhed, vejrtrækningsbesvær og koma.

Kontakt lægen, hvis du har taget flere tabletter, end du burde. Din læge vil fastlægge den bedst mulige behandling af overdosering.

Hvis du har glemt at tage Levetiracetam ratiopharm

Kontakt lægen, hvis du har glemt en eller flere doser.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt tablet.

Hvis du holder op med at tage Levetiracetam ratiopharm

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

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

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin 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 eller svælg (Quinckes ødem)
- influenzalignende symptomer og udslæt i ansigtet, som efterfølges af udbredt udslæt med feber, forhøjede leverenzymniveauer i blodprøver og et forhøjet antal af en bestemt type hvide blodlegemer (eosinofili) og forstørrede lymfekirtler (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, somnolens (døsighed), amnesi (hukommelsestab), hukommelsessvækkelse (glemsomhed), 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 nogle af bivirkningerne 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 personer

- snue;
- døsighed, hovedpine.

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

- 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);
- vertigo (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 personer

- nedsat antal blodplader og hvide blodlegemer;
- vægttab, vægtstigning;
- selvmordsforsøg og selvmordstanker, mental ubalance, unormal adfærd, hallucinationer, vrede, forvirring, panikanfald, følelsesmæssig ustabilitet/humørsvingninger, rastløs uro;
- amnesi (hukommelsestab), hukommelsessvækkelse (glemsomhed), koordinationsbesvær, paræstesi (prikkende, snurrende fornemmelser eller følelsesløshed i huden), opmærksomhedsforstyrrelser (koncentrationsbesvær);
- dobbeltsyn, sløret syn;
- forhøjede/unormale værdier i leverfunktionsprøver;
- hårtab, eksem, kløe;
- muskelsvaghed, muskelsmerter;
- skader ved uheld.

Sjælden: kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer

- 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, 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–Johnson syndrom*) eller en mere alvorlig form, der forårsager afskalning af huden på mere end 30 % af kropsoverfladen (*toksisk epidermal nekrolyse*);
- rabdomyolyse (nedbrydning af muskelvæv) og forbundet med forhøjet indhold af kreatinkinase i blodet. Forekomsten er betydeligt højere hos patienter af japansk afstamning i forhold til 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 personer

- 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 eller apoteket. 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 æsken og blisterkortet efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevar flasken i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Må ikke anvendes senere end 4 måneder efter første åbning.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Levetiracetam ratiopharm indeholder:

Aktivt stof: levetiracetam. Hver ml indeholder 100 mg levetiracetam.

Øvrige indholdsstoffer: methylparahydroxybenzoat (E218), propylparahydroxybenzoat (E216), citronsyremonohydrat, natriumhydroxid, rensset vand, acesulfamkalium (E950) og grapefrugtsmag.

Udseende og pakningsstørrelser

Levetiracetam ratiopharm oral opløsning er en klar væske.

Levetiracetam ratiopharm 300 ml oral opløsning (til børn i alderen 4 år og ældre, unge og voksne) i glasflaske er pakket i en kartonæske, der indeholder en 10 ml oral doseringssprøjte (med måleinddeling for hver 0,25 ml) og en adaptor til sprøjten.

Levetiracetam ratiopharm 150 ml oral opløsning (til spædbørn i alderen 6 måneder og ældre og børn i alderen 2 til 4 år) i glasflaske er pakket i en kartonæske, der indeholder en 3 ml oral doseringssprøjte (med måleinddeling for hver 0,1 ml) og en adaptor til sprøjten.

Levetiracetam ratiopharm 150 ml oral opløsning (til spædbørn i alderen 1 måned til under 6 måneder) i glasflaske er pakket i en kartonæske, der indeholder en 1 ml oral doseringssprøjte (med måleinddeling for hver 0,05 ml) og en adaptor til sprøjten.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland
E-mail: info@ratiopharm.de

Fremstiller:

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Tyskland

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel./Tél.: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 73140202

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel.: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp.z.o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

ratiopharm, Comércio e Indústria de Produtos
Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned ÅÅÅÅ}

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