

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder 100 mg levetiracetam.

Hvert hætteglas på 5 ml indeholder 500 mg levetiracetam.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas indeholder 19 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Klar, farveløs væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Levetiracetam SUN er indiceret til 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.

Levetiracetam SUN er indiceret som tillægsbehandling

- af voksne, unge og børn over 4 år 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-kloniske anfald

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

4.2 Dosering og administration

Dosering

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

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

Afhængigt af klinisk respons og tolerabilitet kan den daglige dosis øges til 1500 mg to gange dagligt. Dosisændring kan gennemføres med en dosisøgning eller -reduktion på 250 eller 500 mg to gange dagligt hver anden til fjerde uge.

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

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

Behandlingsvarighed

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

Seponering

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

Særlige populationer

Ældre (65 år og derover)

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

Nedsat nyrefunktion

Den daglige dosis skal justeres individuelt i forhold til nyrefunktion.

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

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

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:

Nyrefunktion	Kreatininclearance (ml/min/1,73 m ²)	Dosis og hyppighed
Normal	≥ 80	500 til 1500 mg to gange dagligt
Let nedsat	50-79	500 til 1000 mg to gange dagligt
Moderat nedsat	30-49	250 til 750 mg to gange dagligt
Svært nedsat	< 30	250 til 500 mg to gange dagligt
Patienter i slutstadiet af nyresygdom, som er i dialyse (1)	--	500 til 1000 mg en gang dagligt (2)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nedsat leverfunktion

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

Pædiatrisk population

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

Monoterapi

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

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

Afhængigt af klinisk respons og tolerabilitet kan dosis øges 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 børn og unge:

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

(1) Børn på 25 kg og derunder bør starte behandlingen med en oral opløsning.

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

Tillægsbehandling til spædbørn og børn under 4 år

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

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

Administration

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Nedsat nyrefunktion

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

Akut nyreskade

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

Blodtælling

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

Selv mord

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

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

Unormal og aggressiv adfærd

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

Forværring af krampeanfald

Som med andre typer af antiepileptika, kan levetiracetam i sjældne tilfælde forværre krampeanfaldshyppighed eller -sværhedsgrad. Denne paradoksale effekt blev overvejende rapporteret inden for den første måned efter påbegyndelse af behandling med levetiracetam eller dosisoptræning, 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.

Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder 2,5 mmol (eller 57 mg) natrium pr. maksimale enkeltdosis (0,8 mmol (19 mg) pr. hætteglas). Dette skal der tages hensyn til hos patienter, som er på en kontrolleret natriumdiæt.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Antiepileptika

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

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

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

Probenecid

Det er påvist, at probenecid (500 mg fire gange dagligt), en substans som blokerer den tubulære sekretion i 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. Niveaue af methotrexat og levetiracetam i blodet bør omhyggeligt monitoreres hos patienter, som behandles samtidigt med de to lægemidler.

Orale kontræptiva og andre farmakokinetiske interaktioner

Levetiracetam 1000 mg dagligt påvirker ikke farmakokinetikken af orale kontræptiva (ethinylestradiol og levonorgestrel); endokrine parametre (luteiniserende hormon og progesteron) blev ikke ændret. Levetiracetam 2000 mg dagligt påvirkede ikke farmakokinetikken af digoxin og warfarin; protrombin-tider blev ikke ændret. Samtidig indtagelse af digoxin, orale kontræptiva og warfarin påvirkede ikke levetiracetams farmakokinetik.

Alkohol

Der foreligger ingen data vedrørende interaktion mellem levetiracetam og alkohol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Der bør gives medicinsk specialrådgivning 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 1800, hvoraf eksponeringen hos flere end 1500 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 neuroudviklingsmæssige 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 3. trimester (op til 60 % af baseline-koncentrationen før graviditet). Der skal sikres en passende klinisk kontrol af gravide kvinder, som behandles med levetiracetam.

Amning

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

Fertilitet

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger var nasofaryngitis, døsigthed, hovedpine, træthed og svimmelhed. Nedenstående bivirkningsprofil er baseret på analyse af sammenfattede placebokontrollerede kliniske forsøg med alle indikationer med i alt 3416 patienter, der blev behandlet med levetiracetam. Disse data er suppleret med data fra brug af levetiracetam i tilsvarende åbne forlængede studier og erfaringer efter markedsføring. Sikkerhedsprofilen for levetiracetam er generelt den samme på tværs af aldersgrupper (voksne og pædiatriske patienter) og for alle godkendte epilepsi-indikationer. Da der var begrænset eksponering for intravenøst administreret Levetiracetam SUN og da de orale formuleringer og den intravenøse formulering er bioækvivalente, beror sikkerhedsinformationen for intravenøst Levetiracetam SUN på Levetiracetam SUN oral anvendelse.

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger rapporteret fra kliniske studier (voksne, unge, børn og spædbørn >1 måned) og efter markedsføring er angivet i nedenstående tabel i henhold til systemorganklasse og hyppighed. Bivirkningerne er præsenteret i rækkefølge efter faldende alvorlighed, og deres hyppighed er defineret på følgende måde: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $<1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $<1/100$); sjældent ($\geq 1/10000$ til $<1/1000$); meget sjældent ($<1/10000$).

<u>Systemorganklasse</u> (MedDRA-terminologi)	<u>Hyppighed</u>				
	<u>Meget almindelig</u>	<u>Almindelig</u>	<u>Ikke almindelig</u>	<u>Sjælden</u>	<u>Meget sjælden</u>
<u>Infektioner og parasitære sygdomme</u>	Nasofaryngitis			Infektion	
<u>Blod og lymfesystem</u>			Trombocytopeni, leukopeni	Pancytopeni, neutropeni, agranulocytose	
Immunsystemet				Medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), hypersensitivitet (inklusive angioødem og anafylaksi)	
<u>Metabolisme og ernæring</u>		Anoreksi	Vægttab, vægtøgning	Hyponatriæmi	
<u>Psykiske forstyrrelser</u>		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**
<u>Nervesystemet</u>	Døsighed, hovedpine	Konvulsioner, balanceforstyrrelser, svimmelhed, letargi, tremor	Amnesi, hukommelsessvækkelse, koordinationsforstyrrelser/ataksi, paræstesi, opmærksomhedsforstyrrelser	Koreoatetose, dyskinesi, hyperkinesi, gangforstyrrelse, encefalopati, forværede krampeanfald, neuroleptisk malignt syndrom*	
<u>Øjne</u>			Diplopi, sløret syn		
<u>Øre og labyrint</u>		Vertigo			
<u>Hjerte</u>				QT-forlængelse på elektrokardiogram	
<u>Luftveje, thorax og mediastinum</u>		Hoste			
<u>Mave-tarm-kanalen</u>		Abdominalmerter, diarré, dyspepsi, opkastning, nausea		Pankreatitis	
<u>Lever og galdeveje</u>			Unormale leverfunktionsprøver	Leverinsufficiens, hepatitis	
Nyrer og urinveje				Akut nyreskade	
<u>Hud og subkutane væv</u>		Udslæt	Alopeci, eksem, pruritus	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom,	

<u>Systemorganklasse</u> (MedDRA-terminologi)	<u>Hyppighed</u>				
	<u>Meget almindelig</u>	<u>Almindelig</u>	<u>Ikke almindelig</u>	<u>Sjælden</u>	<u>Meget sjælden</u>
				erythema multiforme	
<u>Knogler, led, muskler og bindevæv</u>			Muskelsvækkelse, myalgi	Rabdomyolyse og forhøjet indhold af kreatinkinase i blodet*	
<u>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</u>		Asteni/træthed			
<u>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</u>			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 topiramet.
I flere tilfælde af alopeci blev der observeret en bedring af tilstanden, når levetiracetam blev seponeret.
Knoglemarvssuppression identificeres i nogle af tilfældene af pancytopeni.

Tilfælde af encefalopati forekom generel i begyndelsen af behandlingen (fra få dage til flere måneder) og var reversibel 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 betæneligheder ved levetiracetam hos spædbørn under 12 måneder med epilepsi.

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

Levetiracetams kognitive og neuropsykologiske effekter hos børn i alderen 4-16 år med partielt udløste anfald blev vurderet i et dobbeltblindt, placebokontrolleret pædiatrisk sikkerhedsstudie med non-inferiort design. Det blev konkluderet, at levetiracetam ikke adskilte sig (non-inferiort) fra placebo, hvad angår ændring i forhold til baseline i score opnået i "Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite"- testen i per protokol-populationen. Resultater relateret til adfærds- og følelsesmæssig funktion indikerede en forværring af aggressiv adfærd hos patienter behandlet med levetiracetam, vurderet på en standardiseret og systematisk måde ved brug af et valideret værktøj (CBLC – Achenbach Child Behavior Checklist).

Deltagere, som fik levetiracetam i det langvarige, åbne opfølgingsstudie, oplevede imidlertid generelt ikke nogen forværring af deres adfærds- og følelsesmæssige funktion; navnlig var graden af aggressiv adfærd ikke forværret i forhold til baseline.

Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Symptomer

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

Behandling af overdosering

Der er ingen specifik antidot mod levetiracetam. Behandling af overdosering er symptomatisk og kan omfatte hæmodialyse. Effektiviteten ved dialyseekstraktion 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 pyrrolidonderivat (S-enantiomer af α -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid), og er kemisk set ikke beslægtet med kendte antiepileptisk aktive stoffer.

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamisk virkning

Levetiracetam giver beskyttelse i en lang række dyreforsøgsmodeller med partielle og primært generaliserede anfald uden at udvise en pro-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 virkning og sikkerhed

Tillægsbehandling af voksne, unge og børn over 4 år med epilepsi med partielt udløste anfald med eller uden sekundær generalisering.

Levetiracetams virkning hos voksne er blevet demonstreret i 3 dobbeltblinde placebokontrollerede studier med hhv. 1000 mg, 2000 mg eller 3000 mg/dag, fordelt på to doser, med en behandlingsvarighed på op til 18 uger. I en sammenfattende analyse var den procentdel af patienterne, som opnåede 50 % eller større reduktion fra baseline i frekvensen af partielt udløste anfald pr. uge ved stabil dosis (12/14 uger), 27,7 %, 31,6 % og 41,3 % for patienter, som fik hhv. 1000, 2000 eller 3000 mg levetiracetam, og 12,6 % for patienter, som fik placebo.

Pædiatrisk population

Levetiracetams virkning hos pædiatriske patienter (4-16 år) blev vist i et dobbeltblindt placebokontrolleret studie med 198 patienter og en behandlingsvarighed på 14 uger. I dette studie fik patienterne levetiracetam i en fast dosis på 60 mg/kg/dag (fordelt på to doser dagligt). 44,6 % af de patienter, som fik levetiracetam, og 19,6 % af de patienter, som fik placebo, havde 50 % eller større reduktion i frekvensen af 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.

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.

Levetiracetams virkning som monoterapi blev bestemt 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 400-1200 mg/dag eller levetiracetam 1000-3000 mg/dag, varigheden af behandlingen var op til 121 uger afhængigt af respons.

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

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

Tillægsbehandling af voksne og unge over 12 år med juvenil myoklon epilepsi med myoklone anfald.

Levetiracetams virkning hos patienter over 12 år med idiopatisk generaliseret epilepsi med myoklone anfald i forskellige syndromer blev påvist i et dobbeltblindt, placebokontrolleret studie med en behandlingsvarighed på 16 uger. De fleste af patienterne havde juvenil myoklon epilepsi. I dette studie var levetiracetam-dosis 3000 mg/dag fordelt på 2 doser.

58,3 % af de patienter, som fik levetiracetam, og 23,3 % af de patienter, som fik placebo, havde mindst 50 % reduktion i antal dage med myoklone anfald pr. uge. Ved fortsat langtidsbehandling var 28,6 % af patienterne fri for myoklone anfald i mindst 6 måneder, og 21,0 % var fri for myoklone anfald i mindst 1 år.

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

Levetiracetams virkning blev påvist i et 24-ugers dobbeltblindt, placebokontrolleret studie, som omfattede voksne og unge samt et begrænset antal børn med idiopatisk generaliseret epilepsi med primært generaliserede tonisk-kloniske anfald (PGTC) i forskellige syndromer (juvenil myoklon epilepsi, juvenil absence epilepsi, børne absence epilepsi eller epilepsi med Grand Mal anfald ved opvågning). I dette studie var levetiracetam-dosis 3000 mg/dag for voksne og unge og 60 mg/kg/dag for børn, fordelt på 2 doser.

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Den farmakokinetiske profil er blevet karakteriseret efter oral administration. En enkeltdosis på 1500 mg levetiracetam fortyndet i 100 ml af en kompatibel fortyndingsvæske og infunderet intravenøst i løbet af 15 minutter er bioækvivalent med 1500 mg levetiracetam indtaget oralt, givet som tre 500 mg tabletter.

Intravenøs administration af doser op til 4000 mg fortyndet i 100 ml 0,9 % natriumchlorid infunderet i løbet af 15 minutter og doser op til 2500 mg fortyndet i 100 ml 0,9 % natriumchlorid infunderet i løbet af 5 minutter blev evalueret. Farmakokinetik og sikkerhedsprofiler identificerede ingen sikkerhedsproblemer.

Levetiracetam er en højt opløselig og permeabel substans. Den farmakokinetiske profil er lineær med lille intra- og inter-individuel variation. Der ses ikke ændringer i clearance efter gentagen dosering. Levetiracetams tidsuafhængige farmakokinetiske profil blev også bekræftet efter 1500 mg intravenøs infusion i 4 dage med dosering 2 gange dagligt.

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

Voksne og unge

Fordeling

Maksimal plasmakoncentration (C_{max}) observeret hos 17 forsøgspersoner efter en intravenøs enkeltdosis på 1500 mg infunderet i løbet af 15 minutter var $51 \pm 19 \mu\text{g/ml}$ (aritmetisk middelværdi \pm standardafvigelse).

Der foreligger ingen data vedrørende vævsfordeling hos mennesker.

Hverken levetiracetam eller den primære metabolit bindes i signifikant grad til plasmaproteiner (<10 %). Fordelingsvolumen for levetiracetam er ca. 0,5 til 0,7 l/kg, en værdi der ligger tæt på den totale vandfase.

Biotransformation

Levetiracetam metaboliseres ikke i udtalt grad hos mennesker. Den vigtigste metaboliseringsvej (24 % af dosis) er enzymatisk hydrolyse af acetamid-gruppen. Dannelse af den primære metabolit, ucb L057 er ikke afhængig af CYP-isozymer. Hydrolyse af acetamidgruppen var målelig i en lang række væv,

inklusive blodceller. Metabolitten ucb LO57 er farmakologisk inaktiv.

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

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

In vitro-studier viste, at levetiracetam og dets primære metabolit ikke hæmmer aktiviteten af de vigtigste humane lever cytochrom P₄₅₀ isoformer (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 1A2), glucuronyltransferase (UGT1A1 og UGT1A6) og epoxid hydroxylase. Desuden påvirker levetiracetam ikke *in vitro*-glukuronidering af valproatsyre. Levetiracetam havde lille eller ingen effekt på CYP1A2, SULT1E1 eller UGT1A 1 i kulturer af humane hepatocytter. Levetiracetam forårsagede let induktion af CYP2B6 og CYP3A4. *In vitro*-data og *in vivo*-interaktionsdata med orale antikonceptionsmidler, digoxin og warfarin viste, at der ikke kan forventes signifikant enzyminduktion *in vivo*. Derfor er interaktion mellem levetiracetam og andre lægemidler eller *vice versa* ikke sandsynlig.

Elimination

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

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

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

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

Ældre

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

Nedsat nyrefunktion

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

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

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

Nedsat leverfunktion

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

Pædiatrisk population

Børn (4 til 12 år)

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

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

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet og carcinogent potentiale.

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

Der blev ikke observeret bivirkninger på fertilitet eller reproduktionsevne hos han- og hunrotter ved doser på op til 1800 mg/kg/dag (6 x MRHD på basis af mg/m²) i forældre og F1-afkom.

Der blev udført to embryo-føtale udviklingsforsøg med 400, 1200 og 3600 mg/kg/dag i rotter. Kun i ét af de to embryo-føtale udviklingsforsøg med 3600 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 3600 mg/kg/dag for drægtige hunrotter (12 x MRHD (Maximum Recommended Human Dose) på basis af mg/m²) og 1200 mg/kg/dag for fostre.

Der blev udført fire embryo-føtale udviklingsforsøg med doser på 200, 600, 800, 1200 og 1800 mg/kg/dag i kaniner. Dosisniveauet på 1800 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 udviklingsforsøg med levetiracetam-doser på 70, 350 og 1800 mg/kg/dag i rotter. NOAEL var ≥1800 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 1800 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 Hjælpstoffer

Natriumacetattrihydrat
Iseddikesyre

Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligneligheder

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

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt, bør præparatet anvendes umiddelbart efter fortynding. Hvis det ikke anvendes umiddelbart, er opbevaringstid og opbevaringsbetingelser før anvendelse brugerens eget ansvar og vil normalt ikke være mere end 24 timer ved 2-8 °C, medmindre fortyndingen er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Levetiracetam SUN er emballeret i farveløse, cylindriske hætteglas (type I) med en 20 mm grå brombutylgummiprop, som er forsejlet med en hvid *flip-top* hætte af aluminium. Hver pakning indeholder 10 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Se Tabel 1 for den anbefalede klargøring og administration af Levetiracetam SUN-koncentrat til infusionsvæske, opløsning, for at opnå en samlet daglig dosis på 500 mg, 1000 mg, 2000 mg eller 3000 mg fordelt på to doser.

Tabel 1. Klargøring og administration af Levetiracetam SUN-koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Dosis	Udtrækningsvolumen	Volumen af fortyndingsvæske	Infusions-tid	Administrations-hyppighed	Samlet daglig dosis
250 mg	2,5 ml (halvdelen af et 5 ml hætteglas)	100 ml	15 minutter	2 gange dagligt	500 mg/dag
500 mg	5 ml (et 5 ml hætteglas)	100 ml	15 minutter	2 gange dagligt	1000 mg/dag
1000 mg	10 ml (to 5 ml hætteglas)	100 ml	15 minutter	2 gange dagligt	2000 mg/dag
1500 mg	15 ml (tre 5 ml hætteglas)	100 ml	15 minutter	2 gange dagligt	3000 mg/dag

Lægemidlet er kun til enkeltdosisbrug, ubrugt opløsning skal destrueres.

Levetiracetam SUN-koncentrat til infusionsvæske, opløsning er fundet fysisk kompatibelt og kemisk stabilt i mindst 24 timer, når det blandes med følgende fortyndere og opbevares i PVC beholdere ved kontrolleret stuetemperatur på 15-25 °C.

Fortyndere:

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

Præparater med uklarerhed og misfarvning må ikke anvendes.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/741/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 14. december 2011

Dato for seneste fornyelse: 14. november 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu> hjemmeside 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 de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
NL-2132 JH Hoofddorp
Holland

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 Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

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

Risikostyringsplan (RMP)

Ikke relevant.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske med 10 hætteglas

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

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

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

500 mg/5 ml

10 hætteglas med koncentrat til infusionsvæske, opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen før brug.

Intravenøs anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

Bruges straks efter fortynding.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sun Pharmaceutical Industries Europe BV
Polarisavenue 87
2132JH Hoofddorp
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/741/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Hætteglas med 5 ml

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Levetiracetam SUN 100 mg/ml koncentrat, sterilt
levetiracetam
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP
Bruges straks efter fortynding.

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

500 mg/5 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

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

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De eller Deres barn begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, De vil vide.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder 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 De vide, før De begynder at få Levetiracetam SUN.
3. Sådan få De Levetiracetam SUN
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

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

Levetiracetam SUN anvendes

- alene (uden andre lægemidler) 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). De har fået levetiracetam af Deres læge for at nedbringe antallet af anfald.
- sammen med andre lægemidler (tillægsbehandling) mod epilepsi til behandling af:
 - partielt udløste anfald med eller uden generalisering hos voksne, unge og børn, der er over 4 år gamle
 - myoklone anfald (korte, chok-lignende ryk i en muskel eller i en gruppe af muskler) hos voksne og unge over 12 år med juvenil myoklon epilepsi
 - primært generaliserede tonisk-kloniske anfald (større anfald inklusiv bevidstløshed) hos voksne og unge over 12 år med idiopatisk generaliseret epilepsi (den type epilepsi, som menes at være genetisk forårsaget).

Levetiracetam SUN-koncentrat til infusionsvæske, opløsning kan anvendes, når det midlertidigt ikke er muligt at give levetiracetam gennem munden.

2. Det skal De vide, før De begynder at få Levetiracetam SUN

Brug ikke Levetiracetam SUN

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

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før De får Levetiracetam SUN

- Hvis De lider af nyreproblemer. Følg lægens instruktioner. Han/hun kan afgøre, om Deres dosis skal justeres.
- Kontakt Deres læge, hvis De bemærker en stagnation i væksten, eller hvis der opstår uventet pubertetsudvikling hos Deres barn.
- En lille andel af de personer, der bliver behandlet med epilepsimedicin, som for eksempel Levetiracetam SUN, har haft selvmordstanker eller tanker om at gøre skade på sig selv. Kontakt Deres læge, hvis De har symptomer på depression og/eller selvmordstanker.
- Hvis De eller nogen i Deres familie har eller tidligere har haft uregelmæssig hjerterytme (synlig på et elektrokardiogram), eller hvis De har en sygdom og/eller får en behandling, der gør, at De 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 De eller Deres familie og venner bemærker væsentlige humør- eller adfærdsændringer hos Dem.
- Forværring af epilepsi:
Deres krampeanfald kan i sjældne tilfælde blive værre eller forekomme hyppigere, hovedsageligt i den første måned efter behandlingsstart eller dosisoptræning. Ved en meget sjælden form for tidligt debuterende epilepsi (epilepsi forbundet med SCN8A-mutationer), der forårsager flere typer anfald og tab af færdigheder, kan De muligvis bemærke, at anfaldene stadig forekommer eller bliver værre under Deres behandling.

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

Børn og unge

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

Brug af anden medicin sammen med Levetiracetam SUN

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

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

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge til råds, før De tager dette lægemiddel.

Levetiracetam SUN må kun anvendes under graviditeten, hvis Deres læge efter omhyggelig vurdering mener, at det er nødvendigt. De bør ikke standse med behandlingen uden aftale med Deres læge..

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

Det anbefales ikke at amme under behandlingen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

Levetiracetam SUN indeholder natrium

Levetiracetam SUN-koncentrat indeholder 2,5 mmol (eller 57 mg) natrium (0,8 mmol (eller 19 mg) natrium pr. hætteglas) pr. maksimal enkeltdosis. Hvis De er på natrium- eller saltfattig diæt, skal De

tage hensyn hertil.

Lægen kan have foreskrevet anden anvendelse eller dosering end angivet i denne information. Følg altid lægens anvisning og oplysningerne på dosisetiketten.

3. Sådan får De Levetiracetam SUN

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

Den intravenøse formulering er et alternativ til indtagelse gennem munden. De kan blive skiftet fra den ene til den anden uden dosisjustering. Deres totale daglige dosis og antal indgivelser forbliver den samme.

Tillægsbehandling og monoterapi (fra 16 år)

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

Når De begynder at bruge Levetiracetam SUN, vil Deres læge ordinere en **lavere dosis** i 2 uger, før De får den laveste daglige dosis.

Den anbefalede dosis er mellem 1000 mg og 3000 mg dagligt.

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

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

Indgivelsesmåde

Levetiracetam SUN er til intravenøs anvendelse.

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

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

Behandlingsvarighed

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

Hvis De holder op med at bruge Levetiracetam SUN

Ved ophør af behandling skal Levetiracetam SUN ligesom andre lægemidler mod epilepsi nedtrappes gradvist for at undgå en forøgelse af anfald. Hvis lægen beslutter at stoppe Deres behandling med Levetiracetam SUN, vil han/hun instruere Dem i, hvordan De gradvist skal ophøre med at bruge Levetiracetam SUN.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De 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 De oplever:

- svaghed, føler Dem 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 Dem bemærker tegn på forvirring, søvnløshed (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 bivirkninger såsom søvnighed, træthed og svimmelhed være mere almindelige. Disse bivirkninger vil imidlertid normalt mindskes efterhånden.

Meget almindelig: kan påvirke flere end 1 ud af 10

- snue;
- døsighed, hovedpine.

Almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 10

- 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 påvirke op til 1 ud af 100

- 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 følelseløshed i huden), opmærksomhedsforstyrrelser (koncentrationsbesvær);
- dobbeltsyn, sløret syn;
- forhøjede/unormale værdier i leverfunktionsprøver;
- hårtab, eksem, kløe;
- muskelsvaghed, muskelsmerter;
- skader ved uheld.

Sjælden: kan påvirke op til 1 ud af 1000

- 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 kønsdelene (*Stevens-Johnson syndrom*) og en mere alvorlig form, der forårsager afskalning af hud 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 patienter

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

Indberetning af bivirkninger

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

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Levetiracetam SUN indeholder:

- Aktivt stof: levetiracetam. Hver ml indeholder 100 mg levetiracetam.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumacetattrihydrat, iseddikesyre, natriumchlorid, vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Levetiracetam SUN-koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat) er en klar, farveløs væske.

Levetiracetam SUN-koncentrat til infusionsvæske, opløsning er pakket i en papæske, som indeholder 10 hætteglas a 5 ml.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Holland

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

België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/

Danmark/Eesti/Ελλάδα/Ireland/Ísland/

Κύπρος/Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/

Malta/Nederland/Norge/Österreich/Portugal/

Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/

Nederlandene/Holland/Ολλανδία/The Netherlands/Holland/

Ολλανδία/Niderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/

L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Países Baixos/

Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna

Tel./тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./

+31 (0)23 568 5501

Deutschland

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Deutschland
Tel. +49 214 403 99 0

Basics GmbH

Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Deutschland
Tel. +49 214 403 99 0

España

Sun Pharma Laboratorios, S.L.
Rambla de Catalunya 53-55
08007 Barcelona
España
tel. +34 93 342 78 90

France

Sun Pharma France
11-15, Quai Dion Bouton
92800 Puteaux
France
tel. +33 (0) 1 41 44 44 50

Hrvatska

Medicopharmacia d.o.o.
Ulica Pere Budmanija 5
10000 Zagreb
Hrvatska
tel. +385 1 5584 604

Italia

Sun Pharma Italia Srl
Viale Giulio Richard, 1
20143 Milano
Italia
tel. +39 02 33 49 07 93

Polska

Ranbaxy (Poland) Sp. Z o. o.
ul. Kubickiego 11
02-954 Warszawa
Polska
tel. +48 22 642 07 75

România

Terapia S.A.
Str. Fabricii nr 124
Cluj-Napoca, Județul Cluj
România
tel. +40 (264) 501 500

Slovenija

Lenis farmacevtika d.o.o.
Litostrojska cesta 52
1000 Ljubljana
Slovenija
tel. +386 (0)1 235 07 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Ranbaxy UK Ltd
a Sun Pharma Company
Millington Road 11
Hyde Park, Hayes 3
5th Floor
UB3 4AZ HAYES
United Kingdom
Phone: +44 (0) 208 848 8688

Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned ÅÅÅÅ}

Andre informationskilder

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Retningslinjer for korrekt anvendelse af Levetiracetam SUN er beskrevet i punkt 3.

Et hætteglas med Levetiracetam SUN koncentrat indeholder 500 mg levetiracetam (5 ml koncentrat på 100 mg/ml). Se Tabel 1 for den anbefalede fremstilling og administration af Levetiracetam SUN-koncentrat for at opnå en samlet daglig dosis på 500 mg, 1000 mg, 2000 mg eller 3000 mg fordelt på to doser.

Tabel 1 Fremstilling og administration af Levetiracetam SUN-koncentrat

Dosis	Udtrækningsvolumen	Volumen af fortyndingsvæske	Infusionstid	Antal indgivelser dagligt	Samlet daglig dosis
250 mg	2,5 ml (halvdelen af et 5 ml hætteglas)	100 ml	15 minutter	2 gange dagligt	500 mg/dag
500 mg	5 ml (et 5 ml hætteglas)	100 ml	15 minutter	2 gange dagligt	1000 mg/dag
1000 mg	10 ml (to 5 ml hætteglas)	100 ml	15 minutter	2 gange dagligt	2000 mg/dag
1500 mg	15 ml (tre 5 ml hætteglas)	100 ml	15 minutter	2 gange dagligt	3000 mg/dag

Lægemidlet er kun til enkeltdosisbrug, ubrugt opløsning skal destrueres.

Holdbarhed ved brug: Ud fra et mikrobiologisk synspunkt, bør præparatet anvendes umiddelbart efter fortynding. Hvis det ikke anvendes umiddelbart, er opbevaringstid og opbevaringsbetingelser før anvendelse brugerens eget ansvar og vil normalt ikke være mere end 24 timer ved 2-8 °C, medmindre fortyndingen er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Levetiracetam SUN-koncentrat er fundet fysisk kompatibelt og kemisk stabilt i mindst 24 timer, når det fortyndes med følgende injektionsvæsker og opbevares i PVC beholdere ved kontrolleret stuetemperatur på 15-25 °C.

Fortyndere:

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