

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam Teva 250 mg filmoovertrukne tabletter.
Levetiracetam Teva 500 mg filmoovertrukne tabletter.
Levetiracetam Teva 750 mg filmoovertrukne tabletter.
Levetiracetam Teva 1 000 mg filmoovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Levetiracetam Teva 250 mg filmoovertrukne tabletter

Hver filmoovertrukken tablet indeholder 250 mg levetiracetam.

Levetiracetam Teva 500 mg filmoovertrukne tabletter

Hver filmoovertrukken tablet indeholder 500 mg levetiracetam.

Hjælpestof som behandleren skal være opmærksom på: Hver filmoovertrukken tablet indeholder 0,06 mg farvestof tartrazin (E102).

Levetiracetam Teva 750 mg filmoovertrukne tabletter

Hver filmoovertrukken tablet indeholder 750 mg levetiracetam.

Hjælpestof som behandleren skal være opmærksom på: Hver filmoovertrukken tablet indeholder 0,35 mg farvestof sunset yellow (E110).

Levetiracetam Teva 1 000 mg filmoovertrukne tabletter

Hver filmoovertrukken tablet indeholder 1 000 mg levetiracetam.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmoovertrukken tablet.

Levetiracetam Teva 250 mg filmoovertrukne tabletter

Blå, aflange, filmoovertrukne tabletter med delekærv på den ene side og med koden "9" graveret på den ene side af delekærven og "3" på den anden side af delekærven. Graveret med "7285" på den anden side af tabletten.

Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

Levetiracetam Teva 500 mg filmoovertrukne tabletter

Gule, aflange, filmoovertrukne tabletter med delekærv på den ene side og med koden "9" graveret på den ene side af delekærven og "3" på den anden side af delekærven. Graveret med "7286" på den anden side af tabletten.

Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

Levetiracetam Teva 750 mg filmoovertrukne tabletter

Orange, aflange, filmoovertrukne tabletter med delekærv på den ene side og med koden "9" graveret på den ene side af delekærven og "3" på den anden side af delekærven. Graveret med "7287" på den anden side af tabletten.

Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

Levetiracetam Teva 1 000 mg filmovertrukne tabletter

Hvide, aflange, filmovertrukne tabletter med delekærv på den ene side og med koden "9" graveret på den ene side af delekærven og "3" på den anden side af delekærven. Graveret med "7493" på den anden side af tabletten.

Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Levetiracetam Teva 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 Teva er indiceret til 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-kloniske 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 virkning 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 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 dagligt 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 derover)

Justering af dosis 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 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 hyppighed
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.

Hos 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 unge teenagere, 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) En oral opløsning bør anvendes ved doser under 250 mg, for doser, som ikke er delelig med 250 mg, når anbefalet dosis ikke kan opnås ved at tage flere tabletter og til patienter, der ikke er i stand til at synke tabletter.

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

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

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

(5) Efter dialyse anbefales 5 til 10 mg/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 egnet til brug hos spædbørn og børn under 6 år. En oral opløsning er den foretrukne formulering til anvendelse hos denne population. Derudover er de tilgængelige tabletstyrker ikke egnede til initialbehandling af børn, der vejer under 25 kg, til patienter, der ikke er i stand til at synke tabletter eller til administration af doser under 250 mg. I ovenstående tilfælde bør en oral opløsning anvendes.

Monoterapi

Levetiracetams 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

En oral opløsning er den foretrukne formulering til brug hos spædbørn og børn under 6 år.

For børn, der er 6 år og ældre, bør en oral opløsning anvendes ved doser under 250 mg, for doser, som ikke er delelig 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 hos voksne til 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 under 6 måneder

Til spædbørn skal den orale opløsning bruges.

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 Teva 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 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 dosisostrapping, 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.

Hjælpestoffer

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovertrukket tablet, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

Levetiracetam Teva 500 mg filmovertrukne tabletter

Tartrazin

Dette lægemiddel indeholder farvestoffet tartrazin (E102), som kan medføre allergiske reaktioner.

Levetiracetam Teva 750 mg filmovertrukne tabletter

Sunset yellow

Dette lægemiddel indeholder farvestoffet sunset yellow (E110), som kan medføre allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Antiepileptika

Data fra kliniske studier før markedsføring med voksne tyder på, at Levetiracetam Teva 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 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 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 2000 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 virkning 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 ingen data vedrørende 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 brystmælk. 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

Levetiram påvirker i mindre grad eller i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Da den individuelle følsomhed er forskellig, kan nogle patienter opleve døsighed eller andre CNS-relaterede symptomer især i begyndelsen af behandlingen eller ved 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 fastslået, at deres evne til at udføre sådanne aktiviteter ikke er påvirket.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger var nasofaryngitis, døsighed, hovedpine, træthed og svimmelhed. Nedennævnte bivirkningsprofil er baseret på analyse af sammenfattede placebokontrollerede kliniske 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 studier (voksne, unge, børn og spædbørn >1 måned) og efter markedsføring er angivet i nedenstående tabel i henhold til systemorganklasse 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 $< 1/100$); sjældent ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$) og meget sjældent ($< 1/10\ 000$).

Systemorgan- klasse (MedDRA- terminologi)	Frekvens				
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
Infektioner og parasitære sygdomme	Nasofaryngitis			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	Selvmordsforsøg, selvmordstanker, psykose, unormal adfærd, hallucinationer, vrede, konfusion, panikanfald, affektlabilitet/ humørsvingninger, agitation	Selvmord , 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, 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,		Pankreatitis	

		kvalme			
Lever og galdeveje			Unormale leverfunktionsprøver	Leverinsufficiens, hepatitis	
Nyrer og urinveje				Akut nyreskade	
Hud og subkutane væv		Udslæt	Alopeeci, eksem, pruritus	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnson 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 topiramet. I flere tilfælde af alopeci blev der observeret en bedring af tilstanden, når levetiracetam blev seponeret. Der har været rapporteret om knoglemarvssuppression i nogle af tilfældene med pancytopeni.

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 Tevas kognitive og neuropsykologiske virkning 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 Teva 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 i aggressiv adfærd hos patienter behandlet med Levetiracetam Teva, vurderet på en standardiseret og systematisk måde ved brug af et valideret værktøj (CBLC - Achenbach Child Behavior Checklist). Deltagerere, som fik Levetiracetam Teva i det langvarige, open-label opfølgningsstudie, oplevede imidlertid generelt ikke nogen 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 ventriklen tømmes ved hjælp af ventrikelskylning 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*-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 gnave. Dette bindingssted er det synaptiske vesikelprotein 2A, som formodes at være involveret i vesikelfusion og exocytose af neurotransmittere. Levetiracetam og beslægtede analoger udviser en rangordnet affinitet for binding til det synaptiske vesikelprotein 2A, som i den audiogene epilepsi-model på mus er korreleret til antikonvulsiv potens. Dette fund tyder på, at interaktionen mellem levetiracetam og det synaptiske vesikelprotein 2A bidrager 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-convulsiv virkning. Den primære metabolit er inaktiv. Hos mennesket har virkning ved tilstande med både partiel og generaliseret epilepsi (epileptiforme afladninger/fotoparoxysmal respons) bekræftet den bredspektrale farmakologiske profil af levetiracetam.

Klinisk virkning og sikkerhed

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

Virningen af levetiracetam hos voksne er blevet demonstreret i 3 dobbeltblinde placebokontrollerede studier med hhv. 1 000 mg, 2 000 mg eller 3 000 mg/dag, fordelt på to doser, med en behandlingsvarighed på op til 18 uger. I en sammenfattende analyse var den procentdel af patienterne, som opnåede 50 % eller større reduktion fra *baseline* i frekvensen af 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

Virningen af levetiracetam hos pædiatriske patienter (4-16 år) blev påvist i et dobbeltblindt studie 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.

Virningen af levetiracetam hos pædiatriske patienter (1 måned til under 4 år) blev påvist i et dobbeltblindt, placebokontrolleret studie med 116 patienter og en behandlingsvarighed på 5 dage. I dette studie 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 studie. 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. Virkningsanalyserne 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 placebokontrollerede kliniske studier, 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:

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

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

Virkningen af levetiracetam, 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 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:

Virkningen af levetiracetam 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 forsøg var dosis af levetiracetam 3 000 mg/dag for voksne og unge og 60 mg/kg/dag for børn, fordelt på 2 doser.

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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. 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.

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 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 omdannelse for levetiracetam og dets primære metabolit.

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

Levetiracetam havde lille eller ingen virkning 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 Teva 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 Teva 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 elimination 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 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. Eliminationshalveringstiden 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 virkning 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.

Leverændringer er ikke observeret i kliniske studier, 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 vægtstigning, centrilobulær hypertrofi, fedtinfiltration og forhøjede leverenzym i plasma.

Der blev ikke observeret bivirkninger på fertilitet eller reproduktionsevne hos han- og hunrotter ved doser på op til 1 800 mg/kg/dag (6 x MRHD på basis af mg/m²) 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 virkning 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 $\geq$ 1 800 mg/kg/dag for F0-hunnerne samt for overlevelse, vækst og udvikling af F1-afkom indtil ophør af diegivning (6 x MRHD på basis af mg/m²).

Neonatale og juvenile 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 Hjælpesoffer

Tabletterne

Majsstivelse
Povidon
Croscarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Tabletovertræk

Levetiracetam Teva 250 mg filmovertrukne tabletter
Hypromellose 6 cp, Titandioxid (E171), Macrogol 3350,
Indigotin (E132), Brilliant blue FCF (E133)

Levetiracetam Teva 500 mg filmovertrukne tabletter

Hypromellose 6 cp, Titandioxid (E171), Macrogol 3350, Indigotin (E132), Tartrazin (E102), Gul jernoxid (E172)

Levetiracetam Teva 750 mg filmovertrukne tabletter

Hypromellose 6 cp, Titandioxid (E171), Macrogol 3350, Gul jernoxid (E172), Rød jernoxid (E172), Sunset yellow FCF (E110)

Levetiracetam Teva 1 000 mg filmovertrukne tabletter

Hypromellose 6 cp, Titandioxid (E171), Macrogol 3350

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Transparent pvc/PVdC-aluminiumblist. Pakningsstørrelser med 20, 30, 50, 60, 100, 120 og 200 filmovertrukne tabletter og 50 x 1 filmovertrukket tablet i pvc/PVdC-aluminium perforeret enkelt-dosisblist.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Levetiracetam Teva 250 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/11/701/001

EU/1/11/701/002

EU/1/11/701/003

EU/1/11/701/004

EU/1/11/701/005

EU/1/11/701/006

EU/1/11/701/007

EU/1/11/701/029

Levetiracetam Teva 500 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/11/701/008

EU/1/11/701/009
EU/1/11/701/010
EU/1/11/701/011
EU/1/11/701/012
EU/1/11/701/013
EU/1/11/701/014
EU/1/11/701/030

Levetiracetam Teva 750 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/11/701/015
EU/1/11/701/016
EU/1/11/701/017
EU/1/11/701/018
EU/1/11/701/019
EU/1/11/701/020
EU/1/11/701/021
EU/1/11/701/031

Levetiracetam Teva 1 000 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/11/701/022
EU/1/11/701/023
EU/1/11/701/024
EU/1/11/701/025
EU/1/11/701/026
EU/1/11/701/027
EU/1/11/701/028
EU/1/11/701/032

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26. august 2011
Dato for seneste fornyelse: 15. juli 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel 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 de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
HU-4042 Debrecen
Ungarn

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29
c.p. 305
74770 Opava-Komarov
Tjekkiet

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Polen

TEVA PHARMA, S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Spanien

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederlandene

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam Teva 250 mg filmovertrukne tabletter
Levetiracetam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 250 mg levetiracetam.

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

Filmovertrukken tablet.

20 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
50 filmovertrukne tabletter
50 x 1 filmovertrukken tablet
60 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter
120 filmovertrukne tabletter
200 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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/701/001 30 filmovertukne tabletter
EU/1/11/701/002 50 filmovertukne tabletter
EU/1/11/701/003 50x1 filmovertukken tablet
EU/1/11/701/004 60 filmovertukne tabletter
EU/1/11/701/005 100 filmovertukne tabletter
EU/1/11/701/006 120 filmovertukne tabletter
EU/1/11/701/007 200 filmovertukne tabletter
EU/1/11/701/029 20 filmovertukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Levetiracetam Teva 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
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam Teva 250 mg filmoovertrukne tabletter
levetiracetam

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Teva B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre karton

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam Teva 500 mg filmovertrukne tabletter
levetiracetam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 500 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dette lægemiddel indeholder farvestoffet tartrazin (E102). Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukken tablet.

20 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
50 filmovertrukne tabletter
50 x 1 filmovertrukken tablet
60 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter
120 filmovertrukne tabletter
200 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**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/701/008 30 filmovertukne tabletter
EU/1/11/701/009 50 filmovertukne tabletter
EU/1/11/701/010 50x1 filmovertukken tablet
EU/1/11/701/011 60 filmovertukne tabletter
EU/1/11/701/012 100 filmovertukne tabletter
EU/1/11/701/013 120 filmovertukne tabletter
EU/1/11/701/014 200 filmovertukne tabletter
EU/1/11/701/030 20 filmovertukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

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

Levetiracetam Teva 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
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam Teva 500 mg filmovertrukne tabletter
levetiracetam

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Teva B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre karton

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam Teva 750 mg filmovertrukne tabletter
levetiracetam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 750 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dette lægemiddel indeholder farvestoffet sunset yellow (E110). Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukken tablet.

20 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
50 filmovertrukne tabletter
50 x 1 filmovertrukken tablet
60 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter
120 filmovertrukne tabletter
200 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**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/701/015 30 filmovertukne tabletter
EU/1/11/701/016 50 filmovertukne tabletter
EU/1/11/701/017 50x1 filmovertukken tablet
EU/1/11/701/018 60 filmovertukne tabletter
EU/1/11/701/019 100 filmovertukne tabletter
EU/1/11/701/020 120 filmovertukne tabletter
EU/1/11/701/021 200 filmovertukne tabletter
EU/1/11/701/031 20 filmovertukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

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

Levetiracetam Teva 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
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam Teva 750 mg filmoovertrukne tabletter
levetiracetam

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Teva B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre karton

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam Teva 1 000 mg filmovertrukne tabletter
levetiracetam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 1 000 mg levetiracetam.

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

Filmovertrukken tablet.

20 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
50 filmovertrukne tabletter
50 x 1 filmovertrukken tablet
60 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter
120 filmovertrukne tabletter
200 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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/701/022 30 filmovertukne tabletter
EU/1/11/701/023 50 filmovertukne tabletter
EU/1/11/701/024 50x1 filmovertukken tablet
EU/1/11/701/025 60 filmovertukne tabletter
EU/1/11/701/026 100 filmovertukne tabletter
EU/1/11/701/027 120 filmovertukne tabletter
EU/1/11/701/028 200 filmovertukne tabletter
EU/1/11/701/032 20 filmovertukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Levetiracetam Teva 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
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam Teva 1 000 mg filmovertrukne tabletter
levetiracetam

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Teva B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Levetiracetam Teva 250 mg filmovertrukne tabletter
Levetiracetam Teva 500 mg filmovertrukne tabletter
Levetiracetam Teva 750 mg filmovertrukne tabletter
Levetiracetam Teva 1 000 mg filmovertrukne 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 dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

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

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

1. Virkning og anvendelse

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

Levetiracetam Teva 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, der er 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 Teva

Tag ikke Levetiracetam Teva

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

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Levetiracetam Teva

- 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 Teva, 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 Teva, skal du søge læge så hurtigt som muligt.

Børn og unge

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

Brug af anden medicin sammen med Levetiracetam Teva

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager 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 dette lægemiddel. Levetiracetam må kun anvendes under graviditeten, hvis din læge efter omhyggelig vurdering mener, at det er nødvendigt. Du bør ikke standse med behandlingen uden aftale med din læge.

Risiko for medfødte misdannelser hos dit ufødte barn kan ikke udelukkes helt. Det anbefales ikke at amme under behandlingen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Levetiracetam Teva kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene værktøj og maskiner, da det kan give døsigthed. 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 Teva indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovertrukket tablet, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

Levetiracetam Teva 500 mg indeholder tartrazin

Levetiracetam Teva 500 mg indeholder farvestoffet tartrazin (E102), der kan medføre allergiske reaktioner.

Levetiracetam Teva 750 mg indeholder sunset yellow

Levetiracetam Teva 750 mg indeholder farvestoffet sunset yellow (E110), der kan medføre allergiske reaktioner.

3. Sådan skal du tage Levetiracetam Teva

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

Tag det antal tabletter, som lægen har ordineret.

Levetiracetam Teva 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 først begynder at tage Levetiracetam Teva, 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 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 i henhold til alder, vægt og dosis.

En oral opløsning er den best 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.

Administration

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

Behandlingsvarighed

- Levetiracetam Teva anvendes til kronisk behandling. Du skal fortsætte behandling med Levetiracetam Teva 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 Teva

Bivirkningerne af en overdosis af Levetiracetam Teva 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 Teva

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

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du holder op med at tage Levetiracetam Teva

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

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 patienter

- 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 patienter

- 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 1000 patienter

- infektion;
- nedsat antal af alle typer blodlegemer;
- alvorlige allergiske reaktioner (DRESS, anafylaktisk reaktion (alvorlig og vigtig allergisk reaktion), Quinckes ødem (hævelse af ansigt, læber, tunge og svælg));
- nedsat natriumindhold i blodet;
- selvmord, personlighedsforstyrrelser (adfærdsproblemer), unormal tankevirksomhed (langsom tankegang, koncentrationsbesvær);
- delirium (uklarhed, forvirring og desorientering);
- encefalopati (se underafsnittet "Kontakt omgående lægen" for en detaljeret beskrivelse af symptomer);
- krampeanfald kan forværres eller forekomme hyppigere;
- ukontrollerede muskelspasmer med indvirkning på hovedet, kroppen samt arme og ben; vanskelighed med at kontrollere kroppens bevægelser, 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 medfører afskalning af huden på mere end 30 % af kroppens overflade (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 blisteren efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

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

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Levetiracetam Teva indeholder

- Aktivt stof: levetiracetam.
En Levetiracetam Teva 250, 500, 750, 1 000 mg filmovertrukken tablet indeholder 250, 500, 750, 1 000 mg levetiracetam.
- Øvrige indholdsstoffer:
Tabletterne: majsstivelse, povidon, croscarmelloseatrium og magnesiumstearat
Tabletovertræk: hypromellose 6 cp, titandioxid (E171), macrogol 3350, farvestoffer*

*Farvestoffer:

250 mg filmovertrukne tabletter: brilliant blue FCF (E133) og indigotin (E132)

500 mg filmovertrukne tabletter: indigotin (E132), tartrazin (E102), og gul jernoxid (E172)

750 mg filmovertrukne tabletter: gul jernoxid (E172), rød jernoxid (E172) og sunset yellow FCF (E110)

Udseende og pakningsstørrelser

Levetiracetam Teva 250 mg filmovertrukne tabletter

Blå, aflange, filmovertrukne tabletter med delekærv på den ene side og med koden "9" graveret på den ene side af delekærven og "3" på den anden side af delekærven. Graveret med "7285" på den anden side af tabletten.

Levetiracetam Teva 500 mg filmovertrukne tabletter

Gule, aflange, filmovertrukne tabletter med delekærv på den ene side og med koden "9" graveret på den ene side af delekærven og "3" på den anden side af delekærven. Graveret med "7286" på den anden side af tabletten.

Levetiracetam Teva 750 mg filmovertrukne tabletter

Orange, aflange, filmovertrukne tabletter med delekærv på den ene side og med koden "9" graveret på den ene side af delekærven og "3" på den anden side af delekærven. Graveret med "7287" på den anden side af tabletten.

Levetiracetam Teva 1 000 mg filmovertrukne tabletter

Hvide, aflange, filmovertrukne tabletter med delekærv på den ene side og med koden "9" graveret på den ene side af delekærven og "3" på den anden side af delekærven. Graveret med "7493" på den anden side af tabletten.

Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

Levetiracetam Teva fås i pakningsstørrelser med 20, 30, 50, 60, 100, 120 og 200 filmovertrukne tabletter og 50 x 1 filmovertrukken tablet i pvc/PVdC-aluminium perforeret enkelt-dosisblister.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Fremstillere

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Ungarn

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80. 31-546
Krakow
Polen

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305, 74770
Opava-Komarov
Tjekkiet

TEVA PHARMA, S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Spanien

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om Levetiracetam Teva, 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

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

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

Teva GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

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

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

Teva Pharma - 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 01/2014

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