**ANHANG I**

# ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 ml enthält 100 mg Levetiracetam.

Eine 5 ml Durchstechflasche enthält 500 mg Levetiracetam.

Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Eine Durchstechflasche enthält 19 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare, farblose Lösung.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Levetiracetam Hospira ist zur Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie indiziert.

Levetiracetam Hospira ist indiziert zur Zusatzbehandlung

* partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie.
* myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Juveniler Myoklonischer Epilepsie
* primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie.

Levetiracetam Hospira Konzentrat ist eine Alternative für Patienten, wenn die orale Anwendung vorübergehend nicht möglich ist.

* 1. **Dosierung und Art der Anwendung**

Dosierung

Die Therapie mit Levetiracetam kann als intravenöse oder orale Anwendung begonnen werden.

Die Umstellung von der intravenösen auf die orale Anwendung oder umgekehrt kann direkt und ohne Dosistitration erfolgen, wobei die Tagesdosis und die Häufigkeit der Anwendung beibehalten werden sollte.

*Partielle Anfälle*

Die empfohlene Dosierung für eine Monotherapie (ab 16 Jahren) und eine Zusatzbehandlung ist dieselbe, wie im Folgenden beschrieben.

*Alle Indikationen*

*Erwachsene (≥ 18 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 50* *kg Körpergewicht*

Die therapeutische Initialdosis beträgt zweimal täglich 500 mg. Mit dieser Dosis kann ab dem ersten Behandlungstag begonnen werden. Basierend auf der Beurteilung des Arztes bezüglich einer Verringerung von Anfällen gegenüber möglichen Nebenwirkungen kann allerdings auch eine geringere Initialdosis von 250 mg zweimal täglich verabreicht werden. Diese kann nach zwei Wochen auf 500 mg zweimal täglich erhöht werden.

Je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Tagesdosis bis auf zweimal täglich 1 500 mg gesteigert werden. Dosiserhöhungen bzw. –reduzierungen können in Schritten von zweimal täglich 250 mg oder 500 mg alle zwei bis vier Wochen vorgenommen werden.

*Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit weniger als 50 kg Körpergewicht und Kinder ab einem Alter von 4 Jahren*

Der Arzt sollte die entsprechend Körpergewicht, Alter und erforderlicher Dosis am besten geeignete Darreichungsform, Packungsgröße und Arzneimittelstärke verordnen. Für Dosisanpassungen gemäß Körpergewicht ist der Abschnitt *Kinder und Jugendliche* zu beachten.

Dauer der Anwendung

Es liegen keine Erfahrungen mit der intravenösen Anwendung von Levetiracetam über einen längeren Zeitraum als 4 Tage vor.

Beendigung der Behandlung

Falls Levetiracetam abgesetzt werden muss, sollte dies ausschleichend erfolgen (z. B. bei Erwachsenen und Jugendlichen, die mehr als 50 kg wiegen: Verminderung der Dosis um zweimal täglich 500 mg alle zwei bis vier Wochen; bei Kindern und Jugendlichen, die weniger als 50 kg wiegen: die Dosisverminderung sollte nicht mehr als 10 mg/kg zweimal täglich alle 2 Wochen betragen).

Spezielle Patientengruppen

*Ältere Patienten (ab 65* *Jahren)*

Bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe „Eingeschränkte Nierenfunktion“).

*Eingeschränkte Nierenfunktion*

Die Tagesdosis muss individuell entsprechend der Nierenfunktion festgelegt werden.

Die Dosisanpassung bei erwachsenen Patienten sollte gemäß der folgenden Tabelle vorgenommen werden. Bei der Anwendung dieser Tabelle zur Dosisanpassung muss der Wert der Kreatinin-Clearance (CLcr) des Patienten in ml/min abgeschätzt werden. Die CLcr in ml/min kann für Erwachsene und Jugendliche, die mehr als 50 kg wiegen, aus dem Serum-Kreatinin (mg/dl) nach folgender Formel bestimmt werden:

[140-Alter (Jahre)] x Gewicht (kg)

CLcr (ml/min) = ------------------------------------------ (x 0,85 bei Frauen)

72 x Serum-Kreatinin (mg/dl)

Die Kreatinin-Clearance wird wie folgt an die Körperoberfläche (KO) angepasst:

CLcr (ml/min)

CLcr (ml/min/1,73 m2) = ---------------------------- x 1,73

KO des Patienten (m2)

Dosisanpassung bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die mehr als 50 kg wiegen:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Gruppe | Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73m2) | Dosis und Anwendungshäufigkeit |
| Normal | ≥ 80 | 500 bis 1 500 mg zweimal täglich |
| Leicht | 50‑79 | 500 bis 1 000 mg zweimal täglich |
| Mäßig | 30‑49 | 250 bis 750 mg zweimal täglich |
| Schwer | < 30 | 250 bis 500 mg zweimal täglich |
| Dialysepflichtige Patienten (1) | - | 500 bis 1 000 mg einmal täglich(2) |

(1) Am ersten Tag der Behandlung mit Levetiracetam wird eine Initialdosis von 750 mg empfohlen.

(2) Nach der Dialyse wird eine zusätzliche Dosis von 250 bis 500 mg empfohlen.

Bei Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Levetiracetam-Dosis entsprechend der Nierenfunktion angepasst werden, da die Levetiracetam-Clearance mit der Nierenfunktion korreliert. Diese Empfehlung basiert auf einer Studie bei erwachsenen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Die CLcr in ml/min/1,73 m2 kann für Jugendliche und Kinder aus dem Serum-Kreatinin (mg/dl) nach folgender Formel (Schwartz Formel) bestimmt werden:

Größe (cm) x ks

CLcr (ml/min/1,73 m2) = ------------------------------------

Serum Kreatinin (mg/dl)

ks= 0,55 für Kinder unter 13 Jahren und weibliche Jugendliche; ks= 0,7 für männliche Jugendliche

Dosisanpassung bei Kindern und jugendlichen Patienten, die weniger als 50 kg wiegen, mit eingeschränkter Nierenfunktion:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Gruppe | Kreatinin-Clearance  (ml/min/1,73 m2) | Dosis und Anwendungshäufigkeit |
| Kinder ab 4 Jahren und Jugendliche unter 50 kg Körpergewicht |
| Normal | ≥ 80 | 10 bis 30 mg/kg (0,10 bis 0,30 ml/kg) zweimal täglich |
| Leicht | 50‑79 | 10 bis 20 mg/kg (0,10 bis 0,20 ml/kg) zweimal täglich |
| Mäßig | 30‑49 | 5 bis 15 mg/kg (0,05 bis 0,15 ml/kg) zweimal täglich |
| Schwer | < 30 | 5 bis 10 mg/kg (0,05 bis 0,10 ml/kg) zweimal täglich |
| Dialysepflichtige Patienten | -- | 10 bis 20 mg/kg (0,10 bis 0,20 ml/kg) einmal täglich (1)(2) |

1. Am ersten Tag der Behandlung mit Levetiracetam wird eine Initialdosis von 15 mg/kg (0,15 ml/kg) empfohlen.
2. Nach der Dialyse wird eine zusätzliche Dosis von 5 bis 10 mg/kg (0,05 bis 0,10 ml/kg) empfohlen.

*Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion kann die Kreatinin-Clearance zu einer Fehleinschätzung der Niereninsuffizienz führen. Daher wird eine Halbierung der täglichen Erhaltungsdosis empfohlen, wenn die Kreatinin-Clearance weniger als 60 ml/min/1,73 m2 beträgt.

Kinder und Jugendliche

Der Arzt sollte die entsprechend Alter, Körpergewicht und erforderlicher Dosis am besten geeignete Darreichungsform, Packungsgröße und Arzneimittelstärke verordnen.

*Monotherapie*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Levetiracetam als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

*Jugendliche (16 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht mit partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei neu diagnostizierter Epilepsie*

Siehe obiger Abschnitt für *Erwachsene (≥ 18 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht.*

*Zusatzbehandlung für Kinder im Alter von 4 bis 11* *Jahren und Jugendliche (12 bis 17* *Jahre) mit einem Körpergewicht unter 50* *kg*

Die therapeutische Anfangsdosis beträgt 10 mg/kg zweimal täglich.

Je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Dosis auf bis zu 30 mg/kg zweimal täglich erhöht werden. Dosiserhöhungen bzw. -reduzierungen sollten 10 mg/kg zweimal täglich alle zwei Wochen nicht überschreiten. Für alle Indikationen sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden.

Die Dosis für Kinder ab einem Gewicht von 50 kg ist für alle Indikationen dieselbe wie für Erwachsene.

Siehe obiger Abschnitt für *Erwachsene (≥ 18 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht* für alle Indikationen.

Dosisempfehlungen für Kinder und Jugendliche:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Gewicht | Initialdosis:  10 mg/kg zweimal täglich | Maximale Dosis:  30 mg/kg zweimal täglich |
| 15 kg(1) | 150 mg zweimal täglich | 450 mg zweimal täglich |
| 20 kg(1) | 200 mg zweimal täglich | 600 mg zweimal täglich |
| 25 kg | 250 mg zweimal täglich | 750 mg zweimal täglich |
| Über 50 kg(2) | 500 mg zweimal täglich | 1 500 zweimal täglich |

(1) Bei Kindern bis 25 kg sollte die Behandlung vorzugsweise mit Levetiracetam 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen begonnen werden.

(2) Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen ab 50 kg entspricht der bei Erwachsenen.

*Zusatzbehandlung für Säuglinge und Kinder unter 4* *Jahren*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Levetiracetam Hospira Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung bei Säuglingen und Kindern unter 4 Jahren ist bisher noch nicht nachgewiesen.

Zur Zeit vorliegende Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1, und 5.2 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Levetiracetam Hospira Konzentrat ist nur zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Die empfohlene Dosis muss in mindestens 100 ml eines kompatiblen Verdünnungsmittels verdünnt und über 15 Minuten als intravenöse Infusion verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff bzw. andere Pyrrolidon-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

* 1. **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Anwendung von Levetiracetam bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann eine Dosisanpassung erfordern. Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen muss die Nierenfunktion überprüft werden, bevor die Dosis festgelegt wird (siehe Abschnitt 4.2).

Akute Nierenschädigung

Die Anwendung von Levetiracetam wurde in sehr seltenen Fällen mit akuter Nierenschädigung in Zusammenhang gebracht. Diese kann nach wenigen Tagen bis zu mehreren Monaten auftreten.

Blutbild

Seltene Fälle einer reduzierten Anzahl von Blutzellen (Neutropenie, Agranulozytose, Leukopenie, Thrombozytopenie und Panzytopenie) wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Levetiracetam beschrieben, in der Regel zu Beginn der Behandlung. Ein komplettes Blutbild wird bei Patienten mit erheblicher Schwäche, Pyrexie, rezidivierenden Infektionen oder Koagulationsstörungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Suizid

Über Suizid, Suizidversuch, suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika (einschließlich Levetiracetam) behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter placebo-kontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Depression und/oder Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen von Depression und/oder Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Anormales und aggressives Verhalten

Levetiracetam kann zu psychotischen Symptomen und Verhaltensauffälligkeiten einschließlich Reizbarkeit und Aggressivität führen. Patienten, die mit Levetiracetam behandelt werden, sollten auf die Entwicklung psychiatrischer Anzeichen überwacht werden, die auf wesentliche Stimmungsänderungen und/ oder Persönlichkeitsveränderungen hindeuten. Wenn solches Verhalten bemerkt wird, sollte eine Anpassung der Behandlung oder ein schrittweises Absetzen der Behandlung in Betracht gezogen werden. Falls ein Absetzen in Betracht gezogen wird, beachten Sie bitte Abschnitt 4.2.

Verschlechterung von Anfällen

Wie bei anderen Arten von Antiepileptika kann es vorkommen, dass Levetiracetam in seltenen Fällen die Häufigkeit oder Schwere von Anfällen verschlechtert. Dieser paradoxe Effekt wurde meist im ersten Monat nach Beginn der Behandlung mit Levetiracetam oder nach Erhöhung der Dosis berichtet und war nach Absetzen oder Verringerung der Dosis reversibel. Den Patienten sollte geraten werden, bei einer Verschlechterung der Epilepsie unverzüglich ihren Arzt zu konsultieren. Über mangelnde Wirksamkeit oder eine Verschlechterung der Anfälle wurde zum Beispiel bei Patienten mit Epilepsie, die mit Mutationen der Alpha-Untereinheit 8 des spannungsabhängigen Natriumkanals (SCN8A) assoziiert ist, berichtet.

Verlängertes QT‑Intervall im Elektrokardiogramm

Im Rahmen der Überwachung nach Markteinführung wurden seltene Fälle einer Verlängerung des QT‑Intervalls im Elektrokardiogramm (EKG) beobachtet. Levetiracetam sollte mit Vorsicht eingesetzt werden bei Patienten mit einem verlängerten QTc‑Intervall, bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die das QTc‑Intervall beeinflussen, oder bei Patienten mit relevanten vorbestehenden Herzerkrankungen oder Elektrolytstörungen.

Kinder und Jugendliche

Die vorhandenen Daten bei Kindern lassen keinen Einfluss auf das Wachstum und die Pubertät vermuten. Allerdings sind Langzeiteffekte hinsichtlich Lernverhalten, Intelligenz, Wachstum, endokrine Funktion, Pubertät und Gebärfähigkeit bei Kindern unbekannt.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 19 mg Natrium pro Durchstechflasche. Die maximale Einzeldosis (entspricht 1 500 mg Levetiracetam) enthält 57 mg Natrium, entsprechend 2,85 % der von der WHO empohlenen für einen Erwachsenen maximalen empfohlenen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten unter natriumkontrollierter (natriumarmer/kochsalzarmer) Diät.

Dieses Arzneimittel kann mit natriumhaltigen Lösungen verdünnt werden (siehe Abschnitt 4.2). Dies sollte in Bezug auf die Gesamtmenge Natrium aus allen Quellen, die dem Patienten verabreicht werden, berücksichtigt werden.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Antiepileptika

Die vorliegenden Daten aus klinischen Studien vor der Zulassung, die bei Erwachsenen durchgeführt wurden, deuten darauf hin, dass Levetiracetam die Serumkonzentrationen anderer vorhandener Antiepileptika (Phenytoin, Carbamazepin, Valproinsäure, Phenobarbital, Lamotrigin, Gabapentin und Primidon) nicht beeinflusste und dass diese ihrerseits die Pharmakokinetik von Levetiracetam nicht beeinflussten.

Wie bei Erwachsenen gibt es keine Evidenz für klinisch signifikante Arzneimittelinteraktionen bei pädiatrischen Patienten, die bis zu 60 mg/kg/Tag Levetiracetam erhielten.

Eine retrospektive Beurteilung der pharmakokinetischen Interaktionen bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie (4 bis 17 Jahre) bestätigte, dass die Zusatzbehandlung mit oral verabreichtem Levetiracetam die Steady-State-Serumkonzentrationen von gleichzeitig verabreichtem Carbamazepin und Valproat nicht beeinflusste. Die Daten wiesen jedoch darauf hin, dass bei Kindern, die enzyminduzierende Antiepileptika einnahmen, die Clearance von Levetiracetam um 20 % erhöht war. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

Probenecid

Probenecid (viermal täglich 500 mg), ein Hemmstoff der renalen tubulären Sekretion, hemmt die renale Clearance des primären Metaboliten, jedoch nicht die von Levetiracetam. Dennoch bleibt die Konzentration dieses Metaboliten niedrig.

Methotrexat

Es wurde berichtet, dass sich bei gleichzeitiger Anwendung von Levetiracetam und Methotrexat die Methotrexat-Clearance verringert. Dies führt zu einer Erhöhung/Verlängerung der Methotrexat Konzentration im Blut bis hin zu potentiell toxischen Konzentrationen. Die Serumkonzentration von Methotrexat und Levetiracetam sollte bei Patienten, die gleichzeitig mit diesen beiden Arzneimitteln behandelt werden, sorgfältig überwacht werden.

Orale Kontrazeptiva und andere pharmakokinetische Wechselwirkungen

Eine tägliche Dosis von 1 000 mg Levetiracetam beeinflusste die Pharmakokinetik von oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel) nicht; die endokrinen Parameter (luteinisierendes Hormon und Progesteron) wurden nicht verändert. Eine tägliche Einnahme von 2 000 mg Levetiracetam hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin und Warfarin; die Prothrombinzeit wurde nicht verändert. Ebenso hatte die gleichzeitige Anwendung von Digoxin, oralen Kontrazeptiva oder Warfarin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Levetiracetam.

Alkohol

Daten über eine mögliche Wechselwirkung von Levetiracetam mit Alkohol liegen nicht vor.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine fachärztliche Beratung erhalten. Bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollte die Notwendigkeit der Behandlung mit Levetiracetam neu überprüft werden. Wie bei allen Antiepileptika muss ein plötzliches Absetzen von Levetiracetam vermieden werden, da es zu Rebound-Anfällen mit ernsthaften Folgen für die Frau und das ungeborene Kind führen kann. Soweit möglich, ist eine Monotherapie zu bevorzugen, da bei einer Therapie mit mehreren Antiepileptika das Risiko für angeborene Fehlbildungen in Abhängigkeit von den verwendeten Antiepileptika erhöht sein kann.

Schwangerschaft

Die umfangreichen, seit der Markteinführung erhobenen Daten von Frauen, die eine Levetiracetam-Monotherapie während der Schwangerschaft erhalten hatten (über 1 800 Frauen, von denen mehr als 1 500 Levetiracetam im ersten Trimenon erhielten), weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für erhebliche angeborene Fehlbildungen hin. Zur neurologischen Entwicklung der Kinder, die einer Levetiracetam-Monotherapie *in utero* ausgesetzt waren, ist die Datenlage begrenzt. Die aktuell vorliegenden epidemiologischen Studien (mit Daten von etwa 100 Kindern) weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen oder -verzögerungen hin.

Levetiracetam kann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn dies nach sorgfältiger Abwägung für klinisch erforderlich erachtet wird. Es wird in diesem Fall empfohlen, die Behandlung mit der geringstmöglichen wirksamen Dosis durchzuführen.

Physiologische Veränderungen während der Schwangerschaft können die Levetiracetam-Konzentration beeinflussen. Eine Abnahme der Levetiracetam-Plasma-Konzentration wurde während der Schwangerschaft beobachtet. Diese Abnahme ist deutlich ausgeprägter im dritten Trimenon (bis zu 60 % der Anfangskonzentration vor Schwangerschaftsbeginn). Eine angemessene klinische Betreuung von Schwangeren, die mit Levetiracetam behandelt werden, sollte sichergestellt sein.

Stillzeit

Levetiracetam wird in die Muttermilch ausgeschieden. Daher wird das Stillen nicht empfohlen. Sollte jedoch eine Behandlung mit Levetiracetam während der Stillzeit erforderlich sein, müssen Nutzen und Risiko einer Behandlung, unter Berücksichtigung der Bedeutung des Stillens für den Säugling, gegeneinander abgewogen werden.

Fertilität

In tierexperimentellen Studien konnte kein Einfluss auf die Fertilität festgestellt werden (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine klinischen Daten vor. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Levetiracetam hat geringe bis mäßige Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund einer möglichen individuell unterschiedlichen Empfindlichkeit können bei einigen Patienten insbesondere zu Behandlungsbeginn oder nach einer Dosissteigerung Somnolenz oder andere zentralnervöse Störungen auftreten. Deshalb ist bei Tätigkeiten, die ein hohes Maß an Aufmerksamkeit erfordern, wie z. B. beim Führen eines Kraftfahrzeuges oder beim Bedienen von Maschinen, Vorsicht geboten. Patienten sollte geraten werden, kein Kraftfahrzeug zu fahren oder Maschinen zu bedienen, bis sich herausgestellt hat, dass ihre Fähigkeit zur Durchführung solcher Aktivitäten nicht beeinträchtigt ist.

* 1. **Nebenwirkungen**

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Nasopharyngitis, Somnolenz, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Schwindel. Das folgende Nebenwirkungsprofil basiert auf der Analyse zusammengefasster placebokontrollierter klinischer Studien aller untersuchten Indikationen mit insgesamt 3 416 Patienten, die mit Levetiracetam behandelt wurden. Diese Daten wurden mit Daten aus entsprechenden offenen Verlängerungsstudien sowie Erfahrungen aus der Anwendung von Levetiracetam seit der Markteinführung ergänzt. Das Unbedenklichkeitsprofil von Levetiracetam ist im Allgemeinen in den verschiedenen Altersgruppen (Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche) und unterschiedlichen zugelassenen Epilepsieindikationen ähnlich. Da Levetiracetam nur begrenzt intravenös angewendet wird und die oralen Darreichungsformen mit der intravenösen Darreichungsform bioäquivalent sind, wird für das Nebenwirkungsprofil der intravenösen Darreichungsform von Levetiracetam das Nebenwirkungsprofil der oralen Darreichungsformen herangezogen.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen, die aus klinischen Studien (Erwachsene, Jugendliche, Kinder und Säuglinge ab 1 Monat) sowie aus der Zeit seit der Markteinführung berichtet wurden, nach Organklassen und Häufigkeit geordnet aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach absteigender Schwere geordnet aufgeführt und ihre Häufigkeitsangaben werden wie folgt definiert: Sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100 bis <1/10); gelegentlich (≥1/1 000 bis <1/100); selten (≥1/10 000 bis <1/1 000) und Sehr selten (<1/10 000).

| **MedDRA Systemorgan-klasse** | **Häufigkeitsangaben** | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Sehr häufig** | **Häufig** | **Gelegentlich** | **Selten** | **Sehr selten** |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Nasopharyngitis |  |  | Infektion |  |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems |  |  | Thrombozytopenie,  Leukopenie | Panzytopenie, Neutropenie,  Agranulozytose |  |
| Erkrankungen des Immunsystems |  |  |  | Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)(1), Überempfindlichkeit (einschließlich Angioödem und Anaphylaxie) |  |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen |  | Anorexie | Gewichtsverlust, Gewichtszunahme | Hyponatriämie |  |
| Psychiatrische Erkrankungen |  | Depression,  Feindseligkeit /Aggression,  Angst, Insomnie,  Nervosität/Reizbarkeit | Suizidversuch, suizidale Gedanken,  psychotische Störungen, anormales Verhalten, Halluzination, Wut, Konfusion, Panikattacke, emotionale Labilität/Stimmungsschwankungen, Agitiertheit | Suizid, Persönlichkeits-störungen, anormales Denken, Delirium | Zwangsstörung(2) |
| Erkrankungen des Nervensystems | Somnolenz, Kopfschmerzen | Konvulsion, Gleichgewichtsstörugen, Schwindel, Lethargie, Tremor | Amnesie, Beeinträchtigung des Gedächtnisses, Koordinationsstörungen/ Ataxie, Parästhesie, Aufmerksamkeitsstörungen | Choreoathetose, Dyskinesie, Hyperkinesie, Gangstörungen, Enzephalopathie, Verschlechterung von Anfällen, malignes neuroleptisches Syndrom(3) |  |
| Augenerkrankungen |  |  | Diplopie, verschwommenes Sehen |  |  |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths |  | Drehschwindel |  |  |  |
| Herzerkrankungen |  |  |  | verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm |  |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums |  | Husten |  |  |  |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts |  | Abdominalschmerzen,  Diarrhoe, Dyspepsie, Erbrechen, Nausea |  | Pankreatitis |  |
| Leber- und Gallenerkrankungen |  |  | anormaler Leberfunktionstest | Leberversagen, Hepatitis |  |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege |  |  |  | Akute Nierenschädigung |  |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes |  | Rash | Alopezie, Ekzem, Juckreiz | Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme |  |
| Skelettmuskulatur- Bindegewebs- und Knochenerkrankungen |  |  | Muskelschwäche, Myalgie | Rhabdomyolyse und erhöhte Kreatinphospho-kinase im Blut(3) |  |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort |  | Asthenie/Müdigkeit |  |  |  |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen |  |  | Verletzung |  |  |

(1) Siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.  
(2) Im Rahmen der Überwachung nach Markteinführung wurden bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Zwangsstörungen oder psychiatrischen Erkrankungen sehr seltene Fälle einer Entwicklung von Zwangsstörungen beobachtet.  
(3) Prävalenz erheblich höher in japanischen Patienten verglichen mit nicht-japanischen Patienten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

*Multiorgan-Überempfindlichkeitsreaktionen*

Multiorgan-Überempfindlichkeitsreaktionen (auch bekannt als Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, DRESS) wurden bei mit Levetiracetam behandelten Patienten selten berichtet. Klinische Manifestationen können sich 2 bis 8 Wochen nach Beginn der Behandlung entwickeln. Diese Reaktionen sind in ihrer Ausprägung variabel, gehen aber typischerweise mit Fieber, Ausschlag, einem Gesichtsödem, Lymphadenopathien, hämatologischen Auffälligkeiten einher und können mit einer Beteiligung verschiedener Organsysteme, hauptsächlich der Leber, in Verbindung stehen. Bei Verdacht auf eine Multiorgan-Überempfindlichkeitsreaktion soll Levetiracetam abgesetzt werden.

Das Risiko einer Anorexie ist höher, wenn Levetiracetam zusammen mit Topiramat verabreicht wird.

In mehreren Fällen von Haarausfall wurde nach dem Absetzen von Levetiracetam eine Besserung beobachtet.

Bei einigen Fällen einer Panzytopenie wurde eine Knochenmarkdepression festgestellt.

Fälle einer Enzephalopathie traten im Allgemeinen zu Beginn der Behandlung (wenige Tage bis zu einigen Monaten) auf und waren nach dem Absetzen der Behandlung reversibel.

Kinder und Jugendliche

In placebokontrollierten und offenen Verlängerungsstudien wurden 190 Patienten im Alter von 1 Monat bis unter 4 Jahren mit Levetiracetam behandelt. Sechzig dieser Patienten wurden in placebokontrollierten Studien mit Levetiracetam behandelt. In placebokontrollierten und offenen Verlängerungsstudien wurden 645 Patienten im Alter von 4 bis 16 Jahren mit Levetiracetam behandelt. 233 dieser Patienten wurden in placebokontrollierten Studien mit Levetiracetam behandelt. Die Daten beider pädiatrischer Altersgruppen wurden mit Daten aus der Anwendung von Levetiracetam seit der Markteinführung ergänzt.

Zusätzlich wurden in einer Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung 101 Kleinkinder unter 12 Monaten behandelt. Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken zu Levetiracetam für Kinder unter 12 Monaten mit Epilepsie identifiziert.

Das Nebenwirkungsprofil von Levetiracetam ist im Allgemeinen in den verschiedenen Altersgruppen und zugelassenen Epilepsieindikationen ähnlich. Ergebnisse zur Sicherheit aus placebokontrollierten klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen stimmten mit denen Erwachsener überein, mit Ausnahme von Nebenwirkungen, die das Verhalten und die Psyche betreffen. Diese traten häufiger bei Kindern als bei Erwachsenen auf. Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 16 Jahren traten Erbrechen (sehr häufig, 11,2 %), Agitiertheit (häufig, 3,4 %), Stimmungsschwankungen (häufig, 2,1 %), emotionale Labilität (häufig, 1,7 %), Aggression (häufig, 8,2 %), anormales Verhalten (häufig, 5,6 %) und Lethargie (häufig, 3,9 %) häufiger als in anderen Altersgruppen oder im gesamten Nebenwirkungsprofil auf. Bei Säuglingen und Kindern im Alter von 1 Monat bis unter 4 Jahren traten Reizbarkeit (sehr häufig, 11,7 %) und Koordinationsstörungen (häufig, 3,3 %) häufiger als in anderen Altersgruppen oder im gesamten Nebenwirkungsprofil auf.

In einer doppelblinden, placebo-kontrollierten pädiatrischen Studie zur Sicherheit, die auf „Nicht-Unterlegenheit“ prüfte, wurde bestimmt, welche kognitiven und neuropsychologischen Effekte Levetiracetam auf Kinder im Alter von 4 bis 16 Jahren, die an partiellen Anfällen leiden, hat. Levetiracetam war im Vergleich zu Placebo gleichwertig in Bezug auf die Differenz zu den Ausgangswerten des „Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite score“ in der „per-protocol“ Patientenpopulation. Die Ergebnisse, die sich auf das Verhalten und die Gefühlslage bezogen, deuten darauf hin, dass sich aggressives Verhalten bei den mit Levetiracetam behandelten Patienten verschlechterte. Dieses Ergebnis wurde unter standardisierten Bedingungen und unter Verwendung einer validierten Messskala ermittelt (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Allerdings zeigten Studienteilnehmer, die Levetiracetam während der offenen Langzeit-Nachbeobachtungsstudie einnahmen, im Durchschnitt keine Verschlechterung des Verhaltens und der Gefühlslage; insbesondere die Ergebnisse für aggressives Verhalten waren nicht schlechter als die Ausgangswerte.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Symptome

Bei Überdosierung von Levetiracetam wurden Somnolenz, Agitiertheit, Aggression, herabgesetztes Bewusstsein, Atemdepression und Koma beobachtet.

Behandlung einer Überdosierung

Ein spezifisches Antidot für Levetiracetam ist nicht bekannt. Die Behandlung einer Überdosierung erfolgt symptomatisch und kann eine Hämodialyse einschließen. Die Extraktionsrate bei Dialyse beträgt für Levetiracetam 60 % und für den primären Metaboliten 74 %.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX14.

Der Wirkstoff Levetiracetam ist ein Pyrrolidon-Derivat (S-Enantiomer des α-Ethyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid) und chemisch nicht mit bekannten Antiepileptika verwandt.

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Levetiracetam muss noch vollständig aufgeklärt werden. *In-vitro* und *in-vivo*-Experimente deuten darauf hin, dass Levetiracetam grundlegende Zellfunktionen und die normale Neurotransmission nicht verändert.

*In-vitro*-Studien zeigen, dass Levetiracetam die intraneuronalen Ca2+-Spiegel beeinflusst, indem der durch N-Typ-Kanäle vermittelte Ca2+-Strom partiell inhibiert sowie die Freisetzung von Ca2+ aus intraneuronalen Speichern vermindert wird. Weiterhin kehrt es partiell die Reduktion der GABA- und Glycin-gesteuerten Ströme um, die durch Zink und ß-Carboline induziert wird. Darüber hinaus wurde in *in vitro* Studien gezeigt, dass Levetiracetam an eine spezifische Stelle im Hirngewebe von Nagern bindet. Bei dieser Bindungsstelle handelt es sich um das synaptische Vesikelprotein 2A, von dem angenommen wird, dass es an der Vesikelfusion und der Exozytose von Neurotransmittern beteiligt ist. Levetiracetam und verwandte Analoga weisen bei der Bindungsaffinität zum synaptischen Vesikelprotein 2A eine Rangfolge auf, die im audiogenen Epilepsie-Modell an der Maus mit der Potenz ihres antikonvulsiven Schutzes korreliert ist. Dieser Befund weist darauf hin, dass die Interaktion zwischen Levetiracetam und dem synaptischen Vesikelprotein 2A zu dem antiepileptischen Wirkmechanismus des Arzneimittels beizutragen scheint.

Pharmakodynamische Wirkungen

Levetiracetam gewährt in einer Vielzahl von Tiermodellen für partielle und primär generalisierte Anfälle einen Anfallsschutz, ohne einen prokonvulsiven Effekt zu haben. Der primäre Metabolit ist inaktiv.

Das breite pharmakologische Profil von Levetiracetam wurde durch die Aktivität sowohl bei partiellen als auch bei generalisierten Epilepsien (epileptiforme Entladung/photoparoxysmale Response) beim Menschen bestätigt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

*Zusatzbehandlung partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4* *Jahren mit Epilepsie.*

Bei Erwachsenen wurde die Wirksamkeit von Levetiracetam in 3 doppelblinden, placebo-kontrollierten Studien mit 1 000 mg, 2 000 mg oder 3 000 mg/Tag, aufgeteilt auf 2 Einzeldosen, und einer Behandlungsdauer von bis zu 18 Wochen nachgewiesen. In einer zusammenfassenden Analyse betrug der prozentuale Anteil der Patienten, bei dem auf stabiler Dosis (12/14 Wochen) eine Anfallsfrequenzreduktion partieller Anfälle pro Woche von 50 % oder mehr im Vergleich zur Baseline erzielt wurde, 27,7 % bei Patienten mit 1 000 mg, 31,6 % bei Patienten mit 2 000 mg bzw. 41,3 % bei Patienten mit 3 000 mg Levetiracetam und 12,6 % bei Patienten, die Placebo erhielten.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern (4 bis 16 Jahre) wurde die Wirksamkeit von Levetiracetam in einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie mit 198 Patienten und einer Behandlungsdauer von 14 Wochen nachgewiesen. In dieser Studie erhielten die Patienten Levetiracetam in einer festen Dosierung von 60 mg/kg/Tag (aufgeteilt auf 2 Einzeldosen).

Bei 44,6 % der mit Levetiracetam und 19,6 % der mit Placebo behandelten Patienten war die Häufigkeit der partiellen Anfälle pro Woche im Vergleich zur Baseline um 50 % oder mehr reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 11,4 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 7,2 % für mindestens 1 Jahr anfallsfrei.

35 Kleinkinder unter 1 Jahr mit partiellen Anfällen wurden im Rahmen placebokontrollierter klinischer Studien behandelt. Hiervon waren nur 13 jünger als 6 Monate.

*Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Patienten ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie*

Die Wirksamkeit von Levetiracetam als Monotherapie wurde in einer Nicht-Unterlegenheits-Studie im Vergleich zu kontrolliert freigesetztem Carbamazepin (controlled release, CR) in einem doppelblinden Parallelgruppen-Design bei 576 Patienten ab 16 Jahren mit neu oder kürzlich diagnostizierter Epilepsie nachgewiesen. Die Patienten mussten entweder nicht-provozierte partielle Anfälle oder generalisierte tonisch-klonische Anfälle aufweisen. Die Patienten wurden auf 400 – 1 200 mg Carbamazepin CR/Tag oder auf 1 000 – 3 000 mg Levetiracetam/Tag randomisiert. Die Dauer der Behandlung betrug je nach Ansprechen bis zu 121 Wochen.

Bei 73,0 % der mit Levetiracetam und 72,8 % der mit Carbamazepin-CR behandelten Patienten wurde Anfallsfreiheit von 6 Monaten erreicht; der berechnete absolute Unterschied zwischen den Behandlungen betrug 0,2 % (95 % KI: -7,8 8,2). Mehr als die Hälfte der Patienten blieb für 12 Monate anfallsfrei (56,6 % der mit Levetiracetam bzw. 58,5 % der mit Carbamazepin-CR behandelten Patienten).

In einer Studie, die die Anwendung in der klinischen Praxis widerspiegelte, konnte bei einer begrenzten Anzahl von Patienten, die auf eine Zusatztherapie mit Levetiracetam ansprachen, die antiepileptische Komedikation abgesetzt werden (36 von 69 erwachsenen Patienten).

*Zusatzbehandlung myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12* *Jahren mit Juveniler Myoklonischer Epilepsie*

Die Wirksamkeit von Levetiracetam wurde in einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie mit einer Dauer von 16 Wochen bei Patienten ab 12 Jahren, die an verschiedenen Syndromen Idiopathischer Generalisierter Epilepsie mit myoklonischen Anfällen litten, nachgewiesen. Die Mehrzahl der Patienten hatte Juvenile Myoklonische Epilepsie.

In dieser Studie betrug die Levetiracetam-Dosis 3 000 mg/Tag, die auf 2 Einzeldosen aufgeteilt wurde. Bei 58,3 % der mit Levetiracetam und 23,3 % der mit Placebo behandelten Patienten wurden die Tage mit myoklonischen Anfällen pro Woche um mindestens 50 % reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 28,6 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 21,0 % der Patienten für mindestens 1 Jahr frei von myoklonischen Anfällen.

*Zusatzbehandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12* *Jahren mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie*

Die Wirksamkeit von Levetiracetam wurde in einer 24-wöchigen, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie nachgewiesen, die Erwachsene, Jugendliche und eine begrenzte Anzahl von Kindern einschloss, die an verschiedenen Syndromen Idiopathischer Generalisierter Epilepsie mit primär generalisierten tonisch-klonischen (PGTC) Anfällen (Juvenile Myoklonische Epilepsie, Juvenile Absencen-Epilepsie, Absencen-Epilepsie des Kindesalters oder Epilepsie mit Aufwach-Grand-Mal) litten. In dieser Studie betrug die Levetiracetam-Dosis für Erwachsene und Jugendliche 3 000 mg/Tag und für Kinder 60 mg/kg/Tag, jeweils aufgeteilt auf 2 Einzeldosen.

Bei 72,2 % der mit Levetiracetam und 45,2 % der mit Placebo behandelten Patienten wurde die Häufigkeit der PGTC-Anfälle pro Woche um 50 % oder mehr reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 47,4 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 31,5 % der Patienten für mindestens 1 Jahr frei von tonisch-klonischen Anfällen.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Das pharmakokinetische Profil wurde nach oraler Anwendung erstellt. Eine Einzeldosis von 1 500 mg Levetiracetam verdünnt in 100 ml eines kompatiblen Verdünnungsmittels, über 15 Minuten intravenös infundiert, ist bioäquivalent mit der oralen Einnahme von 1 500 mg Levetiracetam, gegeben als 3 Tabletten à 500 mg.

Die intravenöse Anwendung von Dosen bis zu 4 000 mg, verdünnt in 100 ml einer 0,9%igen Natriumchloridlösung, die über 15 Minuten infundiert wurden, und von Dosen bis zu 2 500 mg, verdünnt in 100 ml einer 0,9%igen Natriumchloridlösung, die über 5 Minuten infundiert wurden, wurde untersucht. Das pharmakokinetische Profil und das Sicherheitsprofil ergaben keine Hinweise auf Sicherheitsbedenken.

Levetiracetam ist eine sehr gut lösliche und membrangängige Substanz. Das pharmakokinetische Profil ist dosislinear bei geringer intra- und interindividueller Variabilität. Die Clearance verändert sich nach wiederholter Anwendung nicht. Das zeitunabhängige pharmakokinetische Profil von Levetiracetam wurde auch nach zweimal täglicher intravenöser Infusion von 1 500 mg über 4 Tage bestätigt.

Es gibt keine Hinweise auf relevante geschlechts- oder rassenspezifische Unterschiede oder zirkadiane Schwankungen. Das pharmakokinetische Profil bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Epilepsie ist vergleichbar.

Erwachsene und Jugendliche

Verteilung

Die maximale Plasmakonzentration (Cmax), die nach intravenöser Einzeldosis von 1 500 mg, infundiert über 15 Minuten, bei 17 Probanden beobachtet wurde, betrug 51 ± 19 Mikrogramm/ml (arithmetisches Mittel ± Standardabweichung).

Zur Verteilung im menschlichen Gewebe liegen keine Daten vor.

Weder Levetiracetam noch sein primärer Metabolit werden signifikant an Plasmaproteine gebunden (< 10 %). Das Verteilungsvolumen von Levetiracetam beträgt annähernd 0,5 bis 0,7 l/kg, ein Wert, der nahe am Volumen des Gesamtkörperwassers liegt.

Biotransformation

Im Menschen wird Levetiracetam nicht extensiv metabolisiert. Der Hauptmetabolisierungsweg ist die enzymatische Hydrolyse der Acetamidgruppe von Levetiracetam (24 % der Dosis). Bei der Bildung des primären Metaboliten, ucb L057, sind keine Isoformen des Cytochrom P450-Systems der Leber beteiligt. Die Hydrolyse der Acetamidgruppe erfolgt in vielen verschiedenen Geweben einschließlich der zellulären Blutbestandteile. Der Metabolit ucb L057 ist pharmakologisch inaktiv.

Weiterhin wurden zwei Nebenmetaboliten identifiziert. Der eine entsteht durch Hydroxylierung des Pyrrolidonrings (1,6 % der Dosis), der andere durch Öffnung des Pyrrolidonrings (0,9 % der Dosis). Weitere, nicht-identifizierte Abbauprodukte haben einen Anteil von lediglich 0,6 % der Dosis.

Weder für Levetiracetam noch für seinen primären Metaboliten wurde *in vivo* eine Umwandlung der Enantiomere ineinander festgestellt.

*In vitro* hemmte Levetiracetam sowie sein primärer Metabolit weder die wichtigsten menschlichen Cytochrom P450-Isoformen der Leber (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 1A2) noch die Glucuronyltransferase (UGT1A1 und UGT1A6) oder die Aktivität der Epoxidhydroxylase. Weiterhin beeinflusst Levetiracetam nicht die *in vitro*-Glucuronidierung von Valproinsäure.

In Kulturen menschlicher Hepatozyten hatte Levetiracetam eine geringe oder keine Wirkung auf CYP1A2, SULT1E1 oder UGT1A1. Levetiracetam verursachte eine leichte Induktion von CYP2B6 und CYP3A4. Die *in vitro*-Daten und *in vivo*-Interaktionsdaten nach oral verabreichten Kontrazeptiva, Digoxin und Warfarin zeigen, dass *in vivo* keine signifikante Enzyminduktion zu erwarten ist. Deshalb sind Wechselwirkungen zwischen Levetiracetam und anderen Arzneimitteln oder umgekehrt unwahrscheinlich.

Elimination

Die Plasmahalbwertszeit bei Erwachsenen beträgt 7±1 Stunden und wird weder durch die Dosis noch durch die Applikationsart oder wiederholte Verabreichung beeinflusst. Die mittlere Gesamtkörperclearance beträgt 0,96 ml/min/kg.

Die Ausscheidung erfolgt mit ca. 95 % der Dosis hauptsächlich über den Urin (annähernd 93 % der Dosis werden innerhalb von 48 Stunden ausgeschieden). Lediglich 0,3 % der Dosis werden mit den Faeces ausgeschieden.

Die kumulierte renale Ausscheidung von Levetiracetam und seinem primären Metaboliten innerhalb der ersten 48 Stunden liegt bei 66 % bzw. 24 % der verabreichten Dosis.

Die renale Clearance von Levetiracetam und ucb L057 beträgt 0,6 bzw. 4,2 ml/min/kg. Diese Werte deuten darauf hin, dass Levetiracetam über glomeruläre Filtration mit anschließender tubulärer Rückresorption ausgeschieden wird, während der primäre Metabolit glomerulär filtriert und zusätzlich noch aktiv tubulär sezerniert wird. Die Elimination von Levetiracetam korreliert mit der Kreatinin-Clearance.

Ältere Patienten

Die Halbwertszeit von Levetiracetam verlängert sich bei älteren Patienten um etwa 40 % (10 bis 11 Stunden). Dies hängt mit der verminderten Nierenfunktion in dieser Personengruppe zusammen (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Gesamtkörperclearance von Levetiracetam und seinem primären Metaboliten korreliert mit der Kreatinin-Clearance. Es wird daher empfohlen, die tägliche Erhaltungsdosis von Levetiracetam ensprechend der Kreatinin-Clearance bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei anurischen erwachsenen Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium beträgt die Halbwertszeit ca. 25 Stunden zwischen zwei Dialysevorgängen bzw. 3,1 Stunden während einer Dialyse.

Während einer typischen, 4-stündigen Dialyse werden 51 % der Levetiracetam-Dosis aus dem Plasma entfernt.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion ist die Clearance von Levetiracetam nur unwesentlich verändert. Dagegen ist bei den meisten Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung aufgrund einer gleichzeitig vorliegenden Beeinträchtigung der Nierenfunktion die Clearance von Levetiracetam um mehr als 50 % herabgesetzt (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

*Kinder (4 bis 12 Jahre)*

Bei pädiatrischen Patienten wurde die Pharmakokinetik nach intravenöser Anwendung nicht untersucht. Basierend auf den pharmakokinetischen Charakteristika von Levetiracetam, der Pharmakokinetik bei Erwachsenen nach intravenöser Anwendung und der Pharmakokinetik bei Kindern nach oraler Anwendung wird jedoch erwartet, dass bei Kindern im Alter von 4 bis 12 Jahren die Levetiracetam-Exposition (AUC) nach intravenöser und oraler Anwendung vergleichbar ist.

Nach oraler Anwendung einer Einzeldosis (20 mg/kg) bei Kindern mit Epilepsie (6 bis 12 Jahre) beträgt die Halbwertszeit von Levetiracetam 6,0 Stunden. Die Gesamtkörperclearance ist um etwa 30 % höher als bei erwachsenen Epilepsiepatienten.

Nach wiederholter oraler Anwendung (20 bis 60 mg/kg/Tag) bei Kindern mit Epilepsie (4 bis 12 Jahre) wurde Levetiracetam schnell resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen wurden 0,5 bis 1,0 Stunde nach der Dosisgabe beobachtet. Bezüglich der maximalen Plasmakonzentrationen und der AUC-Werte (Fläche unter der Kurve) wurden lineare und dosis-proportionale Anstiege beobachtet. Die Eliminationshalbwertszeit betrug etwa 5 Stunden. Die scheinbare Körperclearance betrug 1,1 ml/min/kg.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten kein besonderes Risiko für den Menschen erkennen.

Nebenwirkungen, die bei Ratten und in geringerem Ausmaß auch bei Mäusen nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auftraten, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, jedoch als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, waren Leberveränderungen, die auf eine adaptive Reaktion hinweisen wie z. B. erhöhtes Lebergewicht, zentrolobuläre Hypertrophie, Fettinfiltration und erhöhte Leberenzyme im Plasma.

Bei einer Dosis von bis zu 1 800 mg/kg/Tag (6-fache MRHD basierend auf einer Exposition in mg/m2) wurde bei Ratten weder in der Eltern- noch in der F1-Generation eine Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fertilität oder des Fortpflanzungsverhaltens beobachtet.

Zwei embryofetale Entwicklungsstudien (EFD) bei Ratten wurden mit Dosen von 400, 1 200 und 3 600 mg/kg/Tag durchgeführt. Nur in einer der beiden EFD Studien zeigte sich bei der höchsten Dosis von 3 600 mg/kg/Tag, eine leichte Verringerung des Gewichts der Feten verbunden mit einem marginalen Anstieg von Skelettveränderungen bzw. geringfügigen Anomalien. Es wurde kein Einfluss auf die Embryosterblichkeit und keine erhöhte Missbildungsrate beobachtet. Der NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) lag für schwangere weibliche Ratten bei 3 600 mg/kg/Tag (12-fache MRHD auf Basis von mg/m2) und für die Feten bei 1 200 mg/kg/Tag.

Vier embryofetale Entwicklungsstudien wurden bei Kaninchen mit Dosen von 200, 600, 800, 1 200, und 1 800 mg/kg/Tag durchgeführt. Bei einer Dosis von 1 800 mg/kg/Tag wurde eine deutliche maternale Toxizität beobachtet und ein verringertes Gewicht der Feten, das mit einer Zunahme von kardiovaskulären und skelettalen Anomalien assoziiert war. Der NOAEL lag bei Muttertieren unter 200 mg/kg/Tag und bei 200 mg/kg/Tag bei den Feten (entspricht der MRHD auf Basis von mg/m2).

Eine peri- und postnatale Entwicklungsstudie wurde bei Ratten durchgeführt, denen Levetiracetam in Dosen von 70, 350 und 1 800 mg/kg/Tag verabreicht wurde. Der NOAEL der Muttertiere (F0) und der direkten Nachkommen (F1) lag bei ≥ 1 800 mg/kg/Tag, bezogen auf die Überlebensrate, das Wachstum und die Entwicklung bis zum Zeitpunkt des Entwöhnens (6-fache MRHD auf Basis von mg/m2).

Neonatale und juvenile tierexperimentelle Studien bei Ratten und Hunden zeigten, dass bei keinem der Standard-Endpunkte bezüglich Entwicklung und Reife unerwünschte Effekte bei Dosen bis zu 1 800 mg/kg/Tag beobachtet wurden (6 bis 17-fache MRHD aus Basis von mg/m2).

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumacetat-Trihydrat

Essigsäure 99%

Natriumchlorid

Wasser für Injektionszwecke

**6.2 Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Zubereitung wurde bei Aufbewahrung in PVC-Beuteln für 24 Stunden bei 30° C und bei 2-8° C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Zubereitung sofort verwendet werden, sofern die Verdünnungsmethode nicht das Risiko einer mikrobiellen Kontamination ausschließt. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung, siehe Abschnitt 6.3.

* 1. **Art und Inhalt des Behältnisses**

5 ml-Durchstechflasche aus Glas (Typ I) mit einem Bromobutyl beschichteten Gummistopfen und Siegelkappe zum Abreißen aus Aluminium.

Eine Faltschachtel enthält 10 oder 25 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Die zum Erreichen einer auf zwei Einzeldosen aufgeteilten Gesamttagesdosis von 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg, bzw. 3 000 mg empfohlene Herstellung und Anwendung von Levetiracetam Hospira Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1. Herstellung und Anwendung von Levetiracetam Hospira Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Dosis** | **Entnahme-Volumen** | **Volumen des Verdünnungsmittels** | **Infusionsdauer** | **Häufigkeit der Anwendung** | **Gesamttagesdosis** |
| 250 mg | 2,5 ml (eine halbe 5-ml-Durchstechflasche) | 100 ml | 15 Minuten | zweimal täglich | 500 mg/Tag |
| 500 mg | 5 ml (eine 5-ml-Durchstechflasche) | 100 ml | 15 Minuten | zweimal täglich | 1 000 mg/Tag |
| 1 000 mg | 10 ml (zwei 5-ml-Durchstechflaschen) | 100 ml | 15 Minuten | zweimal täglich | 2 000 mg/Tag |
| 1 500 mg | 15 ml (drei 5-ml-Durchstechflaschen) | 100 ml | 15 Minuten | zweimal täglich | 3 000 mg/Tag |

Dieses Arzneimittel ist nur zur Einmalentnahme bestimmt, nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Nach Mischen mit den nachfolgend aufgeführten Verdünnungsmitteln ist Levetiracetam Hospira Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung physikalisch kompatibel und chemisch stabil:

* Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %)-Injektionslösung
* Ringer-Lactat-Injektionslösung
* Glucose 50 mg/ml (5 %)-Injektionslösung

Bei Anwesenheit von Partikeln oder Verfärbung darf das Arzneimittel nicht verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Brüssel

Belgien

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/13/889/001

EU/1/13/889/002

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. Januar 2014

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. November 2018

**10. STAND DER INFORMATION**

{MM/JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur [https://www.ema.europa.eu/](https://www.ema.europa.eu) verfügbar.

**ANHANG II**

**A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

# A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgien

# B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

# C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

* **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (PSURs)**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt..

# D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

* **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

* nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
* jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**

**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

# A. ETIKETTIERUNG

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**Packung zu 10 oder 25 Durchstechflaschen**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Levetiracetam

**2. WIRKSTOFF(E)**

1 Durchstechflasche enthält 500 mg/5 ml Levetiracetam.

1 ml enthält 100 mg Levetiracetam.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält die sonstigen Bestandteile Natriumacetat-Trihydrat, Essigsäure 99%, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage beachten.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

500 mg/5 ml

10 Durchstechflaschen

25 Durchstechflaschen

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Intravenöse Anwendung

Vor Gebrauch verdünnen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

Sofort nach der Verdünnung verwenden.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Brüssel

Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/13/889/001

EU/1/13/889/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC

SN

NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**Durchstechflasche zu 5 ml**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml steriles Konzentrat

Levetiracetam

i.v.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

Sofort nach der Verdünnung verwenden.

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

500 mg/5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

# B. PACKUNGSBEILAGE

**Gebrauchsinformation: Information für Patienten**

**Levetiracetam Hospira 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

Levetiracetam

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie oder Ihr Kind mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

* Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
* Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
* Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
* Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

**Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Levetiracetam Hospira und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Levetiracetam Hospira beachten?
3. Wie ist Levetiracetam Hospira anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Levetiracetam Hospira aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

**1. Was ist Levetiracetam Hospira und wofür wird es angewendet?**

Levetiracetam ist ein Antiepileptikum (ein Arzneimittel zur Behandlung von Anfällen bei Epilepsie).

Levetiracetam Hospira wird angewendet:

* alleine, ohne andere Arzneimittel gegen Epilepsie (Monotherapie), zur Behandlung einer bestimmten Art von Epilepsie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 16 Jahren, bei denen erstmals Epilepsie festgestellt wurde. Epilepsie ist eine Erkrankung, bei der die Patienten wiederholte Anfälle haben. Levetiracetam wird bei der Art von Epilepsie angewendet, bei der die Anfälle zunächst nur eine Seite des Gehirns betreffen, sich aber später auf größere Bereiche auf beiden Seiten des Gehirn ausweiten können (partielle Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung). Levetiracetam wurde Ihnen von Ihrem Arzt verordnet, um die Anzahl Ihrer Anfälle zu verringern.
* als Zusatzbehandlung zu anderen Arzneimitteln gegen Epilepsie von:
* partiellen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 4 Jahren.
* myoklonischen Anfällen (kurze schockartige Zuckungen eines Muskels oder einer Muskelgruppe) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit Juveniler Myoklonischer Epilepsie.
* primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (ausgeprägte Anfälle, einschließlich Bewusstlosigkeit) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie (die Form von Epilepsie, die genetisch bedingt zu sein scheint).

Levetiracetam Hospira Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist eine Alternative für Patienten, wenn die orale Einnahme von Levetiracetam vorübergehend nicht möglich ist.

**2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Levetiracetam Hospira beachten?**

**Levetiracetam Hospira darf nicht angewendet werden,**

* wenn Sie allergisch gegen Levetiracetam, Pyrrolidonderivate oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

**Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt bevor Sie Levetiracetam Hospira anwenden

* Falls Sie an Nierenbeschwerden leiden: Beachten Sie in diesem Fall die Anweisungen Ihres Arztes. Er/Sie wird dann entscheiden, ob Ihre Dosis angepasst werden muss.
* Falls Sie bei Ihrem Kind eine Verlangsamung des Wachstums beobachten oder die Pubertät ungewöhnlich verläuft, benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt.
* Eine geringe Anzahl von Patienten, die mit Antiepileptika, wie Levetiracetam Hospira behandelt wurden, dachten daran, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen von Depression und/oder Suizidgedanken haben, benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt.
* Wenn Sie eine familiäre Vorgeschichte oder Krankengeschichte mit unregelmäßigem Herzschlag haben (sichtbar im Elektrokardiogramm) oder wenn Sie eine Erkrankung haben und/ oder eine Behandlung erhalten, die Sie anfällig für einen unregelmäßigen Herzschlag oder Störungen des Salzhaushaltes machen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen schwerwiegend ist oder länger als ein paar Tage anhält:

* Ungewöhnliche Gedanken, Reizbarkeit oder aggressivere Reaktionen als gewöhnlich, oder wenn Sie oder Ihre Familie und Freunde wesentliche Veränderungen der Stimmung oder des Verhaltens bemerken.
* Verschlechterung der Epilepsie:

Ihre Anfälle können sich in seltenen Fällen verschlechtern oder häufiger auftreten. Dies geschieht hauptsächlich im ersten Monat nach Beginn der Behandlung oder bei einer Erhöhung der Dosis.

Bei einer sehr seltenen Form einer früh einsetzenden Epilepsie (einer Epilepsie verbunden mit Mutationen im Gen SCN8A), die mit mehreren Arten von Anfällen und dem Verlust von Fähigkeiten einhergeht, werden Sie vielleicht merken, dass die Anfälle während der Behandlung bestehen bleiben oder schlimmer werden.

Wenn Sie während der Anwendung von Levetiracetam Hospira eines dieser neuen Symptome verspüren, suchen Sie so schnell wie möglich einen Arzt auf.

**Kinder und Jugendliche**

* Levetiracetam Hospira darf nicht zur alleinigen Behandlung bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren angewendet werden.

**Anwendung von Levetiracetam Hospira zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Sie dürfen Macrogol (ein Arzneimittel, das als Abführmittel verwendet wird) eine Stunde vor und eine Stunde nach der Anwendung von Levetiracetam nicht anwenden, da dies die Wirkung herabsetzen kann.

**Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Levetiracetam Hospira darf in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn Ihr Arzt dies nach sorgfältiger Abwägung für erforderlich hält. Sie dürfen Ihre Behandlung nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt abbrechen. Ein Risiko von Geburtsfehlern für Ihr ungeborenes Kind kann nicht vollständig ausgeschlossen werden. Das Stillen wird während der Behandlung nicht empfohlen.

**Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Levetiracetam Hospira kann Ihre Fähigkeit zum Führen eines Fahrzeugs oder zum Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen beeinträchtigen, denn Sie können sich bei der Behandlung damit müde fühlen. Dies gilt besonders zu Behandlungsbeginn oder nach einer Dosissteigerung. Sie sollten kein Fahrzeug führen oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen, bis sich herausgestellt hat, dass Ihre Fähigkeit zur Durchführung solcher Aktivitäten nicht beeinträchtigt ist.

**Levetiracetam Hospira enthält Natrium**.

Die maximale Einzeldosis von Levetiracetam Hospira Konzentrat enthält 57 mg Natrium (19 mg Natrium je Durchstechflasche). Dies entspricht 2.85% der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

**3. Wie ist Levetiracetam Hospira anzuwenden?**

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen Levetiracetam Hospira als intravenöse Infusion verabreichen. Levetiracetam Hospira muss zweimal täglich verabreicht werden, morgens und abends, jeden Tag ungefähr zur gleichen Uhrzeit.

Die intravenöse Anwendung ist eine Alternative zur oralen Einnahme. Sie können von Levetiracetam Filmtabletten oder Lösung zum Einnehmen direkt zu der intravenösen Anwendung wechseln oder umgekehrt, ohne Anpassung der Dosis. Ihre Tagesdosis und die Häufigkeit der Anwendung bleiben gleich.

***Begleittherapie und Monotherapie (ab 16 Jahre)***

**Erwachsene (≥ 18 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht:**

Empfohlene Dosierung: zwischen 1 000 mg und 3 000 mg täglich.

Zu Beginn der Behandlung mit Levetiracetam Hospira wird Ihr Arzt Ihnen zunächst für zwei Wochen eine **niedrigere Dosis** verschreiben, bevor Sie die niedrigste Tagesdosis erhalten.

**Dosierung bei Kindern (4 bis 11 Jahre) und Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) unter 50 kg Körpergewicht:**

Empfohlene Dosierung: zwischen 20 mg pro kg Körpergewicht und 60 mg pro kg Körpergewicht täglich.

**Art der Anwendung:**

Levetiracetam Hospira ist zur intravenösen Anwendung.

Die empfohlene Dosis wird in mindestens 100 ml eines kompatiblen Verdünnungsmittels verdünnt und über 15 Minuten infundiert.

Für Ärzte und medizinisches Fachpersonal sind in Abschnitt  6 detailliertere Anleitungen zur korrekten Anwendung von Levetiracetam Hospira enthalten.

**Dauer der Anwendung:**

* Es liegen keine Erfahrungen mit der intravenösen Anwendung von Levetiracetam über einen längeren Zeitraum als 4 Tage vor.

**Wenn Sie die Anwendung von Levetiracetam Hospira abbrechen:**

Bei Beendigung der Behandlung sollte Levetiracetam Hospira genauso wie andere antiepileptische Arzneimittel schrittweise abgesetzt werden, um eine Erhöhung der Anfallshäufigkeit zu vermeiden. Sollte Ihr Arzt die Behandlung mit Levetiracetam beenden, wird er/sie Ihnen genaue Anweisungen zum schrittweisen Absetzen der Anwendung geben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

**4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt oder suchen Sie Ihre nächstgelegene Notfallambulanz auf bei:**

* Schwäche, Gefühl von Benommenheit oder Schwindel oder Schwierigkeiten zu atmen, da dies Anzeichen einer schwerwiegenden allergischen (anaphylaktischen) Reaktion sein können
* Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge und Rachen (Quincke-Ödem)
* grippeähnlichen Symptomen und Ausschlag im Gesicht gefolgt von einem ausgedehnten Ausschlag mit hoher Temperatur, erhöhten Leberenzymwerten in Bluttests und erhöhter Anzahl einer bestimmten Art weißer Blutkörperchen (Eosinophilie), vergrößerten Lymphknoten und Beteiligung anderer Organe des Körpers (Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen [DRESS])
* Symptomen wie geringe Urinmengen, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Verwirrtheit und Schwellungen der Beine, Knöchel oder Füße, da dies Anzeichen für eine plötzlich verringerte Nierenfunktion sein können
* Hautausschlag, der Blasen bilden kann und wie kleine Zielscheiben aussieht (dunkler Fleck in der Mitte umgeben von einem blasseren Bereich,der von einem dunklen Ring umgeben ist) (*Erythema multiforme*)
* ausgedehntem Ausschlag mit Blasen und abblätternder Haut, besonders um den Mund herum, an der Nase, an den Augen und im Genitalbereich (*Stevens-Johnson-Syndrom*)
* schwerwiegenderer Ausprägung eines Ausschlags, der eine Hautablösung an mehr als 30 % der Körperoberfläche hervorruft (*toxische epidermale Nekrolyse*)
* Anzeichen schwerwiegender geistiger Veränderung oder wenn jemand in Ihrem Umfeld Anzeichen von Verwirrtheit, Somnolenz (Schläfrigkeit), Amnesie (Gedächtnisverlust), Beeinträchtigung des Gedächtnisses (Vergesslichkeit), anormales Verhalten oder andere neurologische Symptome einschließlich unfreiwillige oder unkontrollierte Bewegungen feststellt. Dies könnten Symptome einer Enzephalopathie sein.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Nasopharyngitis, Somnolenz (Schläfrigkeit), Kopfschmerzen, Müdigkeit und Schwindel. Zu Behandlungsbeginn oder bei einer Dosissteigerung können Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit, Müdigkeit und Schwindel häufiger auftreten. Im Laufe der Zeit sollten diese Nebenwirkungen jedoch schwächer werden.

**Sehr häufig:** kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

* Nasopharyngitis;
* Somnolenz (Schläfrigkeit), Kopfschmerzen.

**Häufig:** kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

* Anorexie (Appetitlosigkeit);
* Depression, Feindseligkeit oder Aggression, Angst, Schlaflosigkeit, Nervosität oder Reizbarkeit;
* Konvulsionen (Krämpfe), Gleichgewichtsstörungen, Schwindel (Gefühl der Wackeligkeit), Lethargie (Mangel an Energie und Begeisterungsfähigkeit), Tremor (unwillkürliches Zittern);
* Drehschwindel;
* Husten;
* Bauchschmerzen, Diarrhoe (Durchfall), Dyspepsie (Verdauungsstörungen), Erbrechen, Übelkeit;
* Rash (Hautausschlag);
* Asthenie (Schwächegefühl)/ Müdigkeit.

**Gelegentlich:** kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

* verminderte Anzahl an Blutplättchen, verminderte Anzahl an weißen Blutkörperchen;
* Gewichtsverlust, Gewichtszunahme;
* Suizidversuch und Suizidgedanken, mentale Störungen, anormales Verhalten, Halluzination, Wut, Verwirrtheit, Panikattacke, emotionale Instabilität/Stimmungsschwankungen, Agitiertheit;
* Amnesie (Gedächtnisverlust), Beeinträchtigung des Gedächtnisses (Vergesslichkeit), Koordinationsstörung/Ataxie (mangelnde Koordination der Bewegungen), Parästhesie (Kribbeln), Aufmerksamkeitsstörungen (Konzentrationsstörungen);
* Diplopie (Doppeltsehen), verschwommenes Sehen;
* erhöhte/anormale Werte eines Leberfunktionstests;
* Haarausfall, Ekzem, Juckreiz;
* Muskelschwäche, Myalgie (Muskelschmerzen);
* Verletzung.

**Selten:** kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen

* Infektion;
* verminderte Anzahl aller Arten von Blutkörperchen;
* Schwerwiegende allergische Reaktionen (DRESS, anaphylaktische Reaktion [schwerwiegende allergische Reaktion], Quincke-Ödem [Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge und Rachen]);
* verringerte Natriumkonzentration im Blut;
* Suizid, Persönlichkeitsstörungen (Verhaltensstörungen), anormales Denken (langsames Denken, Unfähigkeit sich zu konzentrieren);
* Fieberwahn *(Delirium)*;
* Enzephalopathie (ein bestimmter krankhafter Zustand des Gehirns; siehe Unterabschnitt „Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt“ für eine ausführliche Beschreibung der Symptome);
* Verschlechterung von Anfällen oder Erhöhung ihrer Häufigkeit;
* unwillkürliche und nicht unterdrückbare, krampfartige Anspannungen von Muskeln, die Kopf, Rumpf und Gliedmaßen betreffen; Schwierigkeiten, Bewegungen zu kontrollieren, Hyperkinesie (Überaktivität);
* Veränderung des Herzrhythmus (Elektrokardiogramm);
* Pankreatitis;
* Leberversagen, Hepatitis (Leberentzündung);
* plötzliche Verringerung der Nierenfunktion;
* Hautausschlag, der Blasen bilden kann und wie kleine Zielscheiben aussieht (dunkle Flecken in der Mitte umgeben von einem blasseren Bereich, der von einem dunklen Ring umgeben ist) (*Erythema multiforme*); ausgedehnter Ausschlag mit Blasen und abblätternder Haut, besonders um den Mund herum, an der Nase, an den Augen und im Genitalbereich (*Stevens-Johnson Syndrom*), und eine schwerwiegendere Ausprägung, die eine Hautablösung an mehr als 30 % der Körperoberfläche hervorruft (*toxische epidermale Nekrolyse*);
* Rhabdomyolyse (Abbau von Muskelgewebe) und damit assoziierter erhöhter Kreatinphosphokinase im Blut. Die Häufigkeit bei japanischen Patienten ist bedeutend höher als bei nicht-japanischen Patienten;
* Hinken oder Schwierigkeiten beim Gehen;
* Kombination aus Fieber, Muskelsteifigkeit, instabilem Blutdruck und instabiler Herzfrequenz, Verwirrtheit und niedrigem Bewusstseinszustand (können Symptome des sogenannten *malignen neuroleptischen Syndroms* sein). Die Häufigkeit ist bei japanischen Patienten bedeutend höher als bei nicht‑japanischen Patienten.

**Sehr selten:** kann bis zu 1 von 10 000 Behandelten betreffen

* wiederholte unerwünschte Gedanken oder Empfindungen oder der Drang, etwas immer und immer wieder zu tun (Zwangsstörung).

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) aufgeführte nationale Meldesystem. anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

**5. Wie ist Levetiracetam Hospira aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Durchstechflasche nach „EXP“ und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

**Was Levetiracetam Hospira enthält**

* Der Wirkstoff heißt Levetiracetam. 1 ml Konzentrat enthält 100 mg Levetiracetam.
* Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumacetat-Trihydrat, Essigsäure 99 %, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke. (siehe Abschnitt 2 Levetiracetam Hospira enthält Natrium)

**Wie Levetiracetam Hospira aussieht und Inhalt der Packung**

Levetiracetam Hospira Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat) ist eine klare, farblose, Lösung.

Levetiracetam Hospira Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist in einer Faltschachtel zu 10 oder 25 Durchstechflaschen mit je 5 ml verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Brüssel

Belgien

**Hersteller**

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Pfizer NV/SA  Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11 | **Lietuva**  Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  Tel. + 370 52 51 4000 |
| **България**  Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  Тел.: +359 2 970 4333 | **Luxembourg/Luxemburg**  Pfizer NV/SA  Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11 |
| **Česká republika**  Pfizer, spol. s r.o.  Tel: +420-283-004-111 | **Magyarország**  Pfizer Kft.  Tel: + 36 1 488 37 00 |
| **Danmark**  Pfizer ApS  Tlf.: + 45 44 20 11 00 | **Malta**  Drugsales Ltd  Tel: + 356 21 419 070/1/2 |
| **Deutschland**  PFIZER PHARMA GmbH  Tel: +49 (0)30 550055-51000 | **Nederland**  Pfizer bv  Tel: +31 (0)800 63 34 636 |
| **Eesti**  Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  Tel: +372 666 7500 | **Norge**  Pfizer AS  Tlf: +47 67 52 61 00 |
| **Ελλάδα**  Pfizer ΕΛΛΑΣ A.E.  Τηλ.: +30 210 6785 800 | **Österreich**  Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  Tel: +43 (0)1 521 15-0 |
| **España**  Pfizer, S.L.  Tel: +34 91 490 99 00 | **Polska**  Pfizer Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 22 335 61 00 |
| **France**  Pfizer  Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40 | **Portugal**  Laboratórios Pfizer, Lda.  Tel: +351 21 423 55 00 |
| **Hrvatska**  Pfizer Croatia d.o.o.  Tel: +385 1 3908 777 | **România**  Pfizer România S.R.L.  Tel: +40 (0)21 207 28 00 |
| **Ireland**  Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company  Tel: 1800 633 363 (toll free)  +44 (0) 1304 616161 | **Slovenija**  Pfizer Luxembourg SARL  Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  Tel: +386 (0)1 52 11 400 |
| **Ísland**  Icepharma hf.  Sími: +354 540 8000 | **Slovenská republika**  Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  Tel: +421–2–3355 5500 |
| **Italia**  Pfizer S.r.l.  Tel: +39 06 33 18 21 | **Suomi/Finland**  Pfizer Oy  Puh/Tel: +358 (0)9 430 040 |
| **Κύπρος**  Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)  Τηλ.: +357 22817690 | **Sverige**  Pfizer AB  Tel: +46 (0)8 550 520 00 |
| **Latvija**  Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  Tel.: + 371 670 35 775 |  |

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Monat/JJJJ.**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

Angaben zur korrekten Anwendung von Levetiracetam Hospira sind in Abschnitt 3 enthalten.

1 Durchstechflasche Levetiracetam Hospira Konzentrat enthält 500 mg Levetiracetam (5 ml eines 100 mg/ml-Konzentrats). Die zum Erreichen einer auf zwei Einzeldosen aufgeteilten Tagesdosis von 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg bzw. 3 000 mg empfohlene Herstellung und Anwendung von Levetiracetam Hospira Konzentrat ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1. Herstellung und Anwendung von Levetiracetam Hospira Konzentrat

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Dosis** | **Entnahme-Volumen** | **Volumen des Verdünnungs­mittels** | **Infusionsdauer** | **Häufigkeit der Anwendung** | **Gesamttagesdosis** |
| 250 mg | 2,5 ml (eine halbe 5-ml-Durchstechflasche) | 100 ml | 15 Minuten | Zweimal täglich | 500 mg/Tag |
| 500 mg | 5 ml (eine 5-ml-Durchstechflasche) | 100 ml | 15 Minuten | Zweimal täglich | 1 000 mg/Tag |
| 1 000 mg | 10 ml (zwei 5-ml-Durchstechflaschen) | 100 ml | 15 Minuten | Zweimal täglich | 2 000 mg/Tag |
| 1 500 mg | 15 ml (drei 5-ml-Durchstechflaschen) | 100 ml | 15 Minuten | Zweimal täglich | 3 000 mg/Tag |

Dieses Arzneimittel ist nur zur Einmalentnahme bestimmt, nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Haltbarkeit nach Verdünnung:

Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Zubereitung wurde bei Aufbewahrung in PVC-Beuteln für 24 Stunden bei 30° C und bei 2-8° C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Zubereitung sofort verwendet werden, sofern die Verdünnungmethode nicht das Risisko einer mikrobiellen Kontamination ausschließt. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Nach Mischen mit den nachfolgend aufgeführten Verdünnungsmitteln ist Levetiracetam Hospira Konzentrat physikalisch kompatibel und chemisch stabil:

* Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %)-Injektionslösung
* Ringer-Lactat-Injektionslösung
* Glucose 50 mg/ml (5 %)-Injektionslösung