

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 100 mg levetiracetam.

Elke 5 ml injectieflacon bevat 500 mg levetiracetam.

Hulpstof met bekend effect:

Elke injectieflacon bevat 19 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Heldere, kleurloze vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Levetiracetam Hospira is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen en adolescenten vanaf 16 jaar met nieuw gediagnosticeerde epilepsie.

Levetiracetam Hospira is geïndiceerd als adjuvante therapie

- voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 4 jaar met epilepsie.
- voor de behandeling van myoklonische aanvallen bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met juveniele myoklonische epilepsie.
- voor de behandeling van primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie.

Levetiracetam Hospira concentraat is een alternatief voor patiënten wanneer orale toediening tijdelijk niet uitvoerbaar is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De behandeling met levetiracetam kan worden gestart met intraveneuze of orale toediening. Omschakeling naar of van orale naar intraveneuze toediening kan zonder titreren direct plaatsvinden. De totale dagelijkse dosis en toedieningsfrequentie dienen te worden gehandhaafd.

Partieel beginnende aanvallen

De aanbevolen dosis in monotherapie (vanaf 16 jaar) en adjuvante therapie is dezelfde; zie hieronder.

Alle indicaties

Volwassenen (≥18 jaar) en adolescenten (12 tot 17 jaar) met een gewicht van 50 kg of meer

De therapeutische aanvangsdosering bedraagt tweemaal daags 500 mg. Met deze dosering kan op de eerste dag van de behandeling worden begonnen. Een lagere begindosis van 250 mg tweemaal daags kan echter worden gegeven op basis van de beoordeling door de arts van vermindering van de aanvallen in vergelijking met mogelijke bijwerkingen. Deze dosis kan worden verhoogd tot 500 mg tweemaal daags na twee weken.

Afhankelijk van het klinische resultaat en de verdraagbaarheid kan de dagelijkse dosis worden verhoogd tot tweemaal daags 1.500 mg. De dosis kan iedere twee tot vier weken worden verhoogd of verlaagd met tweemaal daags 250 mg of 500 mg.

Adolescenten (12 tot 17 jaar) die minder dan 50 kg wegen, en kinderen vanaf 4 jaar

De arts dient, in overeenstemming met gewicht, leeftijd en dosering, de meest geschikte farmaceutische toedieningsvorm en sterkte voor te schrijven. Zie de rubriek *Pediatrische patiënten* voor dosisaanpassingen op basis van het gewicht.

Duur van de behandeling

Er is geen ervaring met intraveneuze toediening van levetiracetam over een langere periode dan 4 dagen.

Stopzetting

Het wordt aanbevolen de dosering geleidelijk af te bouwen wanneer de behandeling met levetiracetam moet worden stopgezet (bijv. bij volwassenen en adolescenten met een gewicht van meer dan 50 kg: iedere twee tot vier weken een stapsgewijze verlaging met tweemaal daags 500 mg; bij kinderen en adolescenten met een gewicht van minder dan 50 kg: verlaging van de dosering dient de stapsgewijze verlaging van tweemaal daags 10 mg/kg iedere twee weken niet te overschrijden).

Speciale populaties

Ouderen (65 jaar en ouder)

Bij oudere patiënten met een verminderde nierfunctie wordt aanbevolen de dosis aan te passen (zie: “Nierfunctiestoornis” hieronder).

Nierfunctiestoornis

De dagelijkse dosis moet individueel worden aangepast overeenkomstig de nierfunctie.

Voor het aanpassen van de dosis bij volwassen patiënten wordt verwezen naar onderstaande tabel. Om van deze doseringstabel gebruik te maken is een schatting noodzakelijk van de creatinineklaring (CLcr) in ml/min van de patiënt. De CLcr in ml/min bij volwassenen en adolescenten met een gewicht van 50 kg of meer kan geschat worden op basis van de serumcreatininewaarde (mg/dl) door middel van de volgende formule:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{leeftijd (jaren)}] \times \text{gewicht (kg)}}{72 \times \text{serumcreatinine (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ voor vrouwen})$$

Daarna wordt de Clcr voor wat betreft lichaamsoppervlak (BSA) als volgt aangepast:

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

Dosisaanpassing bij volwassen en adolescente patiënten met een gewicht van meer dan 50 kg en met een nierfunctiestoornis:

Groep	Creatinineklaring (ml/min/1,73m ²)	Dosis en frequentie
Normaal	≥80	500 tot 1.500 mg tweemaal daags
Licht	50-79	500 tot 1.000 mg tweemaal daags
Matig	30-49	250 tot 750 mg tweemaal daags
Ernstig	<30	250 tot 500 mg tweemaal daags
Patiënten met een nierziekte in het eindstadium die dialyse ondergaan ⁽¹⁾	-	500 tot 1.000 mg eenmaal daags (2)

⁽¹⁾ Op de eerste dag van een behandeling met levetiracetam wordt een oplaaddosis van 750 mg aanbevolen.

⁽²⁾ Aansluitend op de dialyse wordt een aanvullende dosis van 250 tot 500 mg aanbevolen.

Bij kinderen met een nierfunctiestoornis dient de dosis te worden aangepast op basis van de nierfunctie omdat de klaring van levetiracetam gerelateerd is aan de nierfunctie. Deze aanbeveling is gebaseerd op een studie met volwassen patiënten met een nierfunctiestoornis.

De CL_{Cr} in ml/min/1,73 m² bij jonge adolescenten en kinderen kan geschat worden op basis van de serumcreatininewaarde (mg/dl) door middel van de volgende formule (Schwartz formule):

$$CL_{Cr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{ lengte (cm) x ks}}{\text{serumcreatinine (mg/dl)}}$$

ks = 0,55 voor kinderen jonger dan 13 jaar en voor adolescente vrouwen; ks = 0,7 voor adolescente mannen

Dosisaanpassing bij kinderen en adolescente patiënten met een gewicht van minder dan 50 kg en met een nierfunctiestoornis:

Groep	Creatinineklaring (ml/min/1,73m ²)	Dosis en frequentie
		Kinderen vanaf 4 jaar en adolescenten met een gewicht van minder dan 50 kg
Normaal	≥80	10 tot 30 mg/kg (0,10 tot 0,30 ml/kg) tweemaal daags
Licht	50-79	10 tot 20 mg/kg (0,10 tot 0,20 ml/kg) tweemaal daags
Matig	30-49	5 tot 15 mg/kg (0,05 tot 0,15 ml/kg) tweemaal daags
Ernstig	<30	5 tot 10 mg/kg (0,05 tot 0,10 ml/kg) tweemaal daags
Patiënten met een nierziekte in het eindstadium die dialyse ondergaan	--	10 tot 20 mg/kg (0,10 tot 0,20 ml/kg) eenmaal daags ^{(1) (2)}

⁽¹⁾ Op de eerste dag van de behandeling met levetiracetam wordt een oplaaddosis van 15 mg/kg (0,15 ml/kg) aanbevolen.

⁽²⁾ Na dialyse wordt een supplementaire dosis van 5 tot 10 mg/kg (0,05 tot 0,10 ml/kg) aanbevolen.

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis hoeft de dosis niet te worden aangepast. Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis kan de creatinineklaring de mate van nierinsufficiëntie onderschatten. Daarom wordt aanbevolen bij een creatinineklaring <60 ml/min/1,73 m² de dagelijkse onderhoudsdosering met 50% te verminderen.

Pediatrische patiënten

De arts dient, in overeenstemming met leeftijd, gewicht en dosering, de meest geschikte farmaceutische toedieningsvorm en sterkte voor te schrijven.

Monotherapie

Bij kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar is de veiligheid en werkzaamheid van levetiracetam als monotherapie niet vastgesteld.
Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Adolescenten (16 en 17 jaar oud) met een gewicht van 50 kg of meer en met partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie met nieuw gediagnosticeerde epilepsie.
Raadpleeg de bovenstaande subrubriek over *Volwassenen (≥18 jaar) en adolescenten (12 tot 17 jaar) met een gewicht van 50 kg of meer.*

Add-on therapie bij kinderen van 4 tot 11 jaar en adolescenten (12 tot 17 jaar) met een gewicht minder dan 50 kg

De therapeutische aanvangsdosering bedraagt tweemaal daags 10 mg/kg.
Afhankelijk van de klinische respons en de verdraagbaarheid kan de dosis verhoogd worden tot tweemaal daags 30 mg/kg. Dosisaanpassingen mogen niet hoger zijn dan stapsgewijze verhogingen of verlagingen van tweemaal daags 10 mg/kg iedere twee weken. Voor alle indicaties moet de laagste effectieve dosis worden gebruikt.

Bij alle indicaties is de dosis voor kinderen van 50 kg of meer dezelfde als voor volwassenen.
Raadpleeg voor alle indicaties de bovenstaande subrubriek over *Volwassenen (≥18 jaar) en adolescenten (12 tot 17 jaar) met een gewicht van 50 kg of meer.*

Aanbevelingen voor dosering bij kinderen en adolescenten:

Gewicht	Aanvangsdosering: 10 mg/kg tweemaal daags	Maximale dosering: 30 mg/kg tweemaal daags
15 kg ⁽¹⁾	150 mg tweemaal daags	450 mg tweemaal daags
20 kg ⁽¹⁾	200 mg tweemaal daags	600 mg tweemaal daags
25 kg	250 mg tweemaal daags	750 mg tweemaal daags
Vanaf 50 kg ⁽²⁾	500 mg tweemaal daags	1.500 mg tweemaal daags

(1) Kinderen met een gewicht van 25 kg of minder dienen bij voorkeur de behandeling te beginnen met levetiracetam 100 mg/ml drank.

(2) De dosering bij kinderen en adolescenten met een gewicht van 50 kg of meer is gelijk aan die bij volwassenen.

Add-on therapie bij zuigelingen en kinderen jonger dan 4 jaar

Bij zuigelingen en kinderen jonger dan 4 jaar is de veiligheid en werkzaamheid van Levetiracetam Hospira concentraat voor oplossing voor infusie niet vastgesteld.
Op dit moment beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2, maar aanbevelingen voor een dosering kunnen niet worden gedaan.

Wijze van toediening

Levetiracetam Hospira concentraat is alleen bestemd voor intraveneus gebruik en de aanbevolen dosis dient te worden verdund in ten minste 100 ml van een verenigbaar verdunningsmiddel en dient intraveneus te worden toegediend als een 15 minuten durend intraveneus infuus (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of andere pyrrolidonderivaten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Nierfunctiestoornis

Bij toediening van levetiracetam aan patiënten met een nierfunctiestoornis kan een aanpassing van de dosis noodzakelijk zijn. Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis wordt aanbevolen de nierfunctie te bepalen alvorens de dosis te bepalen (zie rubriek 4.2).

Acuut nierletsel

Het gebruik van levetiracetam is zeer zelden met acuut nierletsel geassocieerd. Het tijdstip van aanvang varieert van enkele dagen tot meerdere maanden.

Aantallen bloedcellen

Zeldzame gevallen van een verminderd aantal bloedcellen (neutropenie, agranulocytose, leukopenie, trombocytopenie en pancytopenie) zijn beschreven in verband met de toediening van levetiracetam, in het algemeen bij aanvang van de behandeling. Een volledige telling van het aantal bloedcellen wordt aangeraden bij patiënten met een aanzienlijke zwakte, pyrexie, recidieve infecties of stollingsstoornissen (rubriek 4.8).

Zelfmoord

Zelfmoord, zelfmoordpoging, zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag zijn gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met anti-epileptica (waaronder levetiracetam). Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken met anti-epileptica heeft een klein toegenomen risico op zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag aangetoond. Het mechanisme van dit risico is niet bekend.

Patiënten dienen derhalve gecontroleerd te worden op verschijnselen van depressie en/of zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag en een juiste behandeling dient te worden overwogen. Patiënten (en verzorgers van patiënten) moet worden geadviseerd medisch advies in te winnen wanneer zich verschijnselen van depressie en/of zelfmoordgedachten of zelfmoordgedrag voordoen.

Abnormale en agressieve gedragingen

Levetiracetam kan leiden tot psychotische symptomen en gedragsmatige afwijkingen, zoals prikkelbaarheid en agressiviteit. Patiënten die worden behandeld met levetiracetam moeten worden gecontroleerd op het ontwikkelen van psychiatrische symptomen die duiden op belangrijke veranderingen in stemming en/of persoonlijkheid. Als dergelijke gedragingen worden waargenomen, dient aanpassen van de behandeling of geleidelijke stopzetting overwogen te worden. Indien stoppen met de behandeling wordt overwogen, raadpleeg rubriek 4.2.

Verergering van aanvallen

Zoals met andere soorten anti-epileptica, kan levetiracetam in zeldzame gevallen de frequentie en ernst van aanvallen doen verergeren. Dit paradoxale effect werd meestal gemeld binnen de eerste maand na het begin van het gebruik van levetiracetam of verhoging van de dosis. Het was omkeerbaar na stopzetting van het geneesmiddel of verlaging van de dosis. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om onmiddellijk hun arts te raadplegen in het geval van een verergering van epilepsie. Het ontbreken van werkzaamheid of verergering van aanvallen is bijvoorbeeld gemeld bij patiënten met epilepsie die samenhangt met mutaties van het spanningsafhankelijke natriumkanal, alfa-subeenheid 8 (SCN8A).

Verlenging van het QT-interval op het electrocardiogram

Zeldzame gevallen van verlenging van het QT-interval op het ecg zijn waargenomen tijdens de postmarketing-surveillance. Levetiracetam moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een verlenging van het QTc-interval, bij patiënten gelijktijdig behandeld met geneesmiddelen die invloed hebben op het QTc-interval of bij patiënten met relevante reeds bestaande hartziekte of verstoringen van de elektrolytenbalans.

Pediatrische patiënten

Beschikbare gegevens bij kinderen duiden niet op invloed op de groei en de puberteit. Bij kinderen blijven langetermijneffecten op leren, intelligentie, groei, endocriene functie, puberteit en de vruchtbaarheid echter onbekend.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 19 mg natrium per injectieflacon. De maximale eenmalige dosis (overeenkomend met 1.500 mg levetiracetam) bevat 57 mg natrium, overeenkomend met 2,85% van de door de WHO maximale aanbevolen dagelijkse inname (ADI) van 2 g voor een volwassene. Patiënten met een natriumarm dieet dienen hiermee rekening te houden.

Dit geneesmiddel kan worden verdund met oplossingen die natrium bevatten (zie rubriek 4.2) en hiermee dient rekening gehouden te worden in verband met de totale hoeveelheid natrium van alle bronnen die aan de patiënt zullen worden toegediend.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Anti-epileptica

Premarketinggegevens afkomstig uit klinische studies uitgevoerd met volwassenen duiden erop dat levetiracetam de serumconcentraties van bestaande anti-epileptica (fenytoïne, carbamazepine, valproïnezuur, fenobarbital, lamotrigine, gabapentine en primidon) niet beïnvloedt en dat deze anti-epileptica de farmacokinetiek van levetiracetam niet beïnvloeden.

Zoals bij volwassenen is er bij pediatrische patiënten, die tot 60 mg/kg levetiracetam per dag innamen, geen bewijs voor klinisch significante geneesmiddeleninteracties.

Een retrospectieve beoordeling van farmacokinetische interacties bij kinderen en adolescenten met epilepsie (4 tot 17 jaar) bevestigde dat adjuvante therapie met oraal toegediend levetiracetam geen invloed had op de steady-state serum concentraties van gelijktijdig toegediend carbamazepine en valproaat. Gegevens suggereren echter een 20% hogere klaring van levetiracetam bij kinderen die enzym-inducerende anti-epileptica gebruiken. Een dosisaanpassing is niet vereist.

Probenecide

Aangetoond werd dat probenecide (viermaal daags 500 mg), een middel dat de renale tubulaire secretie blokkeert, de renale klaring remt van de primaire metaboliet maar niet van levetiracetam. Niettemin blijft de concentratie van deze metaboliet laag.

Methotrexaat

Van gelijktijdige toediening van levetiracetam en methotrexaat is gerapporteerd dat dit de klaring van methotrexaat verminderde. Het resulteerde in een verhoogde/verlengde methotrexaatbloedspiegel tot potentieel toxische niveaus. De gehalten methotrexaat en levetiracetam in het bloed moeten nauwkeurig gecontroleerd worden bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met beide geneesmiddelen.

Orale contraceptiva en andere farmacokinetische interacties

Levetiracetam in een dosering van 1.000 mg per dag had geen invloed op de farmacokinetiek van orale contraceptiva (ethinyloestradiol en levonorgesterol); endocriene parameters (luteïniserend hormoon en progesteron) werden niet veranderd. Levetiracetam in een dosering van 2.000 mg per dag had geen invloed op de farmacokinetiek van digoxine en warfarine; de protrombinetijden werden niet veranderd. Gelijktijdige toediening met digoxine, orale contraceptiva en warfarine beïnvloedde de farmacokinetiek van levetiracetam niet.

Alcohol

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de interactie van levetiracetam met alcohol.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen advies van een specialist te krijgen. Behandeling met levetiracetam moet worden herzien wanneer een vrouw zwanger wil worden. Zoals met alle anti-epileptica moet plotseling staken van de behandeling met levetiracetam worden vermeden, aangezien dit kan leiden tot doorbraakaanvallen die ernstige gevolgen kunnen hebben voor de vrouw en het ongeboren kind. Indien mogelijk dient de voorkeur te worden gegeven aan monotherapie, omdat behandeling met meerdere anti-epileptica gepaard kan gaan met een hoger risico op aangeboren afwijkingen dan monotherapie, afhankelijk van de gelijktijdig gebruikte anti-epileptica.

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid postmarketinggegevens van zwangere vrouwen die blootgesteld werden aan levetiracetam als monotherapie (meer dan 1.800 vrouwen, van wie er meer dan 1.500 blootgesteld werden in het eerste trimester) duidt niet op een verhoging van het risico op ernstige aangeboren afwijkingen. Er is slechts beperkt bewijs beschikbaar over de neurologische ontwikkeling van kinderen die *in utero* blootgesteld werden aan levetiracetam als monotherapie. Recente epidemiologische onderzoeken (met ongeveer 100 kinderen) duiden echter niet op een verhoogd risico van neurologische ontwikkelingsstoornissen of -vertragingen.

Levetiracetam kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt, indien het na zorgvuldige beoordeling klinisch noodzakelijk wordt geacht. In dat geval wordt de laagste effectieve dosis aanbevolen.

Fysiologische veranderingen tijdens de zwangerschap zijn van invloed op de concentratie van levetiracetam. Tijdens de zwangerschap zijn verlaagde plasmaconcentraties van levetiracetam waargenomen. Deze daling is meer uitgesproken tijdens het derde trimester (tot 60% van de baseline concentratie vóór de zwangerschap). Bij zwangere vrouwen die behandeld worden met levetiracetam, moet een passende klinische behandeling worden gewaarborgd.

Borstvoeding

Levetiracetam wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daarom wordt het geven van borstvoeding niet aanbevolen. Indien een behandeling met levetiracetam noodzakelijk is tijdens de periode dat borstvoeding wordt gegeven, dient de verhouding tussen het voordeel en het risico van de behandeling te worden afgewogen tegen het belang van het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

In dieronderzoek werd geen invloed op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3). Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar. Het potentiële risico bij de mens is onbekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Levetiracetam heeft een geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Vanwege een mogelijk verschillende individuele gevoeligheid kunnen sommige patiënten voornamelijk bij de aanvang van de behandeling of bij het verhogen van de dosis last krijgen van somnolentie of andere aan het centraal zenuwstelsel gerelateerde symptomen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten die aangeleerde vaardigheden moeten uitvoeren, zoals het besturen van voertuigen of het bedienen van machines. Patiënten wordt aangeraden niet te rijden of machines te bedienen totdat is vastgesteld dat hun vermogen om dergelijke activiteiten uit te voeren niet aangetast is.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen waren nasofaryngitis, somnolentie, hoofdpijn, vermoeidheid en duizeligheid. Het hieronder vermelde bijwerkingenprofiel is gebaseerd op de analyse van het geheel aan gegevens verkregen uit placebogecontroleerde klinische onderzoeken waarbij alle indicaties werden onderzocht en in totaal 3.416 patiënten werden behandeld met levetiracetam. Deze gegevens zijn aangevuld met het gebruik van levetiracetam in corresponderende open-label extensieonderzoeken en met de post-marketingervaring. Het veiligheidsprofiel van levetiracetam is in het algemeen gelijk voor de verschillende leeftijdsgroepen (volwassen en pediatrie patiënten) en voor de verschillende goedgekeurde epilepsie-indicaties. Aangezien er sprake was van een beperkte intraveneuze blootstelling aan levetiracetam en aangezien de orale en intraveneuze vormen bio-equivalent zijn, steunt de veiligheidsinformatie van intraveneus gebruik van levetiracetam op die van oraal gebruikt levetiracetam.

Bijwerkingen weergegeven in tabelvorm

Bijwerkingen afkomstig uit klinische studies (volwassenen, adolescenten, kinderen en zuigelingen >1 maand) en uit de postmarketingervaring worden per systeem/orgaanklasse en frequentie, weergegeven in onderstaande tabel. Bijwerkingen worden gerangschikt naar afnemende ernst en hun frequentie wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100, < 1/10$); soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$).

Systeem/orgaan- klassen volgens gegevensbank MedDRA	Frequentie categorie				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen	Nasofaryngitis			Infectie	
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen			Trombocytopenie, leukopenie	Pancytopenie, neutropenie, agranulocytose	
Immuunsysteem- aandoeningen				Geneesmiddelen gerelateerde reactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), overgevoelig- heid (waaronder angio-oedeem en anafylaxie)	
Voedings- en stofwisselings-		Anorexie	Gewichtsafname, gewichtstoename	Hyponatriëmie	

Systeem/orgaan- klassen volgens gegevensbank MedDRA	Frequentie categorie				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
stoornissen					
Psychische stoornissen		Depressie, vijandigheid / agressie, angst, insomnia, zenuwachtig- heid/prikkelbaar- heid	Zelfmoordpoging, zelfmoord- gedachten, psychotische stoornis, abnormaal gedrag, hallucinatie, boosheid, verwardheids- toestand, paniekaanval, emotionele labiliteit / stemmings- wisselingen, agitatie	Zelfmoord, persoonlijk- heidsstoornis, abnormaal denken, delirium	Obsessief- compulsieve stoornis**
Zenuwstelsel- aandoeningen	Somnolentie, hoofdpijn	Convulsie, evenwichts- stoornis, duizeligheid, lethargie, tremor	Amnesie, geheugenstoornis, afwijkende coördinatie/ataxie, paresthesie, aandachtsstoornis	Choreo-- athetose, dyskinesie, hyperkinesie, loopstoornis, encefalopathie, verergering van de aanvallen, maglign neuroleptica- syndroom*	
Oog- aandoeningen			Diplopie, wazig zien		
Evenwichts- orgaan en ooraandoeningen		Vertigo			
Hart- aandoeningen				Elektrocardio- gram verlengd QT-interval	
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen		Hoest			
Maagdarmstelsel- aandoeningen		Abdominale pijn, diarree, dyspepsie, braken, misselijkheid		Pancreatitis	
Lever- en galaandoeningen			Afwijkende leverfunctietest	Leverfalen, hepatitis	
Nier- en urine- aandoeningen				Acuut nierletsel	
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Rash	Alopecie, eczeem, pruritus	Toxische epidermale necrolyse, Stevens- Johnson syndroom, erythema	

Systeem/orgaan- klassen volgens gegevensbank MedDRA	Frequentie categorie				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
				multiforme	
Skeletspierstelsel - en bindweefsel- aandoeningen			Spierzwakte, myalgie	Rabdomyolyse en bloed creatinefosfo- kinase verhoogd*	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen		Asthenie/ Vermoeidheid			
Letsels, intoxicaties en verrichtings- complicaties			Letsel		

* Prevalentie is beduidend hoger bij Japanse patiënten in vergelijking met niet-Japanse patiënten.

** Zeer zelden optredende gevallen van het ontwikkelen van obsessief-compulsieve stoornissen (OCS) bij patiënten met een onderliggende geschiedenis van OCS of psychische stoornissen zijn waargenomen tijdens de postmarketingsurveillance.

Omschrijving bijzondere bijwerkingen

Het risico op anorexie is hoger wanneer levetiracetam gelijktijdig wordt toegediend met topiramaat.

In een aantal gevallen van alopecie werd herstel waargenomen nadat levetiracetam werd stopgezet.

In sommige gevallen van pancytopenie werd beenmergdepressie vastgesteld.

Gevalen van encefalopathie kwamen in het algemeen voor bij aanvang van de behandeling (na enkele dagen tot enkele maanden) en waren omkeerbaar na stopzetting van de behandeling.

Pediatrische patiënten

In placebogecontroleerde en open-label extensieonderzoeken bij patiënten van 1 maand tot jonger dan 4 jaar werden in totaal 190 patiënten behandeld met levetiracetam. Van deze patiënten werden er zestig behandeld met levetiracetam in placebogecontroleerde onderzoeken. In placebogecontroleerde en open-label extensieonderzoeken bij patiënten van 4 tot 16 jaar werden in totaal 645 patiënten behandeld met levetiracetam. Van deze patiënten werden er 233 behandeld met levetiracetam in placebogecontroleerde onderzoeken. Voor beide pediatrie leeftijdsgroepen werden deze gegevens aangevuld met post-marketingervaring van het gebruik van levetiracetam.

Bovendien werden 101 zuigelingen jonger dan 12 maanden blootgesteld tijdens een post authorization safety studie (PASS). Voor levetiracetam werden geen nieuwe veiligheidsrisico's geïdentificeerd voor zuigelingen jonger dan 12 maanden met epilepsie.

Het bijwerkingenprofiel van levetiracetam is in het algemeen gelijk voor de verschillende leeftijdsgroepen en de verschillende goedgekeurde epilepsie-indicaties. Bij pediatrie patiënten waren in placebogecontroleerde onderzoeken de veiligheidsgegevens in overeenstemming met het veiligheidsprofiel van levetiracetam bij volwassenen, met uitzondering van gedrags- en psychiatrische bijwerkingen, die vaker voorkwamen bij kinderen dan bij volwassenen. Bij kinderen en adolescenten van 4 tot 16 jaar werden braken (zeer vaak, 11,2%), agitatie (vaak, 3,4%), stemmingswisselingen (vaak, 2,1%), emotionele labiliteit (vaak, 1,7%), agressie (vaak, 8,2%), abnormaal gedrag (vaak, 5,6%) en lethargie (vaak, 3,9%) frequenter gerapporteerd dan in andere leeftijdsgroepen of in het algemene

veiligheidsprofiel. Bij zuigelingen en kinderen van 1 maand tot jonger dan 4 jaar werden prikkelbaarheid (zeer vaak, 11,7%) en afwijkende coördinatie (vaak, 3,3%) frequenter gerapporteerd dan in andere leeftijdsgroepen of in het algemene veiligheidsprofiel.

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde pediatrie studie met een "non-inferiority" opzet werden bij kinderen van 4 tot 16 jaar met partieel beginnende aanvallen de cognitieve en neuropsychologische effecten van levetiracetam bepaald. Geconcludeerd werd dat levetiracetam in de per protocol behandelde populatie niet verschilde ("non-inferior") van placebo met betrekking tot de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van de Leiter-R Attention en Memory, Memory Screen Composite score. Bij met levetiracetam behandelde patiënten duiden de uitkomsten met betrekking tot gedrag en emotioneel functioneren op een verergering van agressief gedrag, zoals gemeten op een gestandaardiseerde en systematische manier, waarbij gebruik werd gemaakt van een gevalideerd instrument (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Echter, proefpersonen die levetiracetam namen tijdens een langetermijn open label vervolgonderzoek, ervoeren in het algemeen geen verslechtering in hun gedrag en emotioneel functioneren; met name de mate van agressief gedrag was niet erger dan tijdens de uitgangssituatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Symptomen

Somnolentie, agitatie, agressie, verminderd bewustzijnsniveau, respiratoire depressie en coma werden waargenomen na een overdosering van levetiracetam.

Behandeling van overdosering

Er is geen specifiek antidotum voor levetiracetam. De behandeling van een overdosering is symptomatisch, waarbij hemodialyse kan worden overwogen. Het dialyse-extractie rendement bedraagt 60% voor levetiracetam en 74% voor de primaire metabooliet.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica, andere anti-epileptica, ATC-code: N03AX14.

De werkzame stof levetiracetam is een pyrrolidonderivaat (de S-enantiomeer van alfa-ethyl-2oxo-1-pyrrolidine-acetamide) en chemisch niet verwant aan de bestaande anti-epileptisch werkzame stoffen.

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van levetiracetam is nog niet volledig opgehelderd. *In vitro* en *in vivo* experimenten doen vermoeden dat levetiracetam de fundamentele karakteristieken van de cel en de normale neurotransmissie niet verandert.

In vitro studies tonen aan dat levetiracetam de intraneuronale Ca^{2+} concentraties beïnvloedt door een gedeeltelijke inhibitie van N-type Ca^{2+} kanalen en door een vermindering van de afgifte van intraneuronaal Ca^{2+} . Daarnaast heft levetiracetam de door zink en b-carbolines geïnduceerde verminderde gevoeligheid van GABA- en glycinekanalen gedeeltelijk op. Bovendien tonen *in vitro*

studies aan dat levetiracetam bindt aan een specifieke plaats in het hersenweefsel van knaagdieren. Deze bindingsplaats is het synaptische vesikel eiwit 2A waarvan wordt aangenomen dat het betrokken is bij de vesikelfusie en de exocytose van neurotransmitters. De bindingsaffiniteit van levetiracetam en hieraan verwante analogen aan het synaptische vesikel eiwit 2A correleert met de potentie van levetiracetam en deze analogen tot anti-aanvalsbescherming in het audiogenetische muismodel voor epilepsie. Deze bevinding doet vermoeden dat de interactie tussen levetiracetam en het synaptische vesikel eiwit 2A schijnt bij te dragen aan het anti-epileptische werkingsmechanisme van het geneesmiddel.

Farmacodynamische effecten

Levetiracetam induceert een krachtige aanvalsbescherming in een breed scala van diermodellen van zowel partieel als primair gegeneraliseerde aanvallen, zonder dat het een pro-convulsief effect bezit. De primaire metabooliet is inactief.

De werkzaamheid bij de mens in zowel partiële als gegeneraliseerde epileptische aandoeningen (epileptiforme ontlading/fotoparoxismale respons) heeft het brede farmacologische profiel van levetiracetam bevestigd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Adjuvante therapie bij de behandeling van partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 4 jaar met epilepsie.

De werkzaamheid van levetiracetam bij volwassenen is aangetoond in 3 dubbelblinde, placebo-gecontroleerde onderzoeken waarin 1.000 mg, 2.000 mg of 3.000 mg/dag werd gegeven, verdeeld over 2 doses, met een behandelingsduur van maximaal 18 weken. Uit een gecombineerde analyse bleek dat het percentage patiënten dat een afname van het aantal partieel beginnende aanvallen per week van 50% of meer ten opzichte van de basislijn bereikte met een stabiele dosis (12/14 weken) respectievelijk 27,7%, 31,6% en 41,3% bedroeg voor patiënten die 1.000, 2.000 of 3.000 mg levetiracetam kregen, en 12,6% voor patiënten die placebo kregen.

Pediatrische patiënten

Bij pediatrische patiënten (4 tot 16 jaar) is de werkzaamheid van levetiracetam vastgesteld in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met 198 patiënten en met een behandelingsduur van 14 weken. In dit onderzoek kregen de patiënten een vaste dosis levetiracetam van 60 mg/kg/dag, verdeeld over twee doses per dag.

Bij 44,6% van de patiënten die werden behandeld met levetiracetam en bij 19,6% van de patiënten die placebo kregen, nam het aantal partieel beginnende aanvallen per week af met 50% of meer ten opzichte van de basislijn. Bij voortgezette langetermijnbehandeling was 11,4 % van de patiënten ten minste 6 maanden, en 7,2 % ten minste 1 jaar vrij van aanvallen.

35 zuigelingen jonger dan 1 jaar met partieel beginnende aanvallen, van wie slechts 13 kinderen jonger dan 6 maanden, werden blootgesteld in placebogecontroleerde klinische onderzoeken.

Monotherapie bij de behandeling van partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij patiënten vanaf 16 jaar met nieuw gediagnosticeerde epilepsie.

De werkzaamheid van levetiracetam als monotherapie is aangetoond in een dubbelblind "non-inferiority" onderzoek in parallelle groepen, waarbij het middel werd vergeleken met carbamazepine met vertraagde afgifte (CR) bij 576 patiënten van 16 jaar en ouder met nieuw of recent gediagnosticeerde epilepsie. De patiënten moesten ofwel niet-geprovoceerde partiële aanvallen hebben ofwel alleen gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen. De patiënten werden willekeurig ingedeeld in een groep die 400 – 1.200 mg carbamazepine-CR per dag kreeg of een groep die 1.000 – 3.000 mg

levetiracetam per dag kreeg. De behandelingsduur was, afhankelijk van de respons, maximaal 121 weken.

Bij 73,0% van de met levetiracetam behandelde patiënten en 72,8% van de met carbamazepine-CR behandelde patiënten werd een periode van 6 maanden vrij van aanvallen bereikt; het gecorrigeerde absolute verschil tussen de behandelingen was 0,2 % (95 % CI: -7,8 8,2). Meer dan de helft van de proefpersonen bleef 12 maanden vrij van aanvallen (respectievelijk 56,6 % en 58,5 % van de personen die levetiracetam en carbamazepine-CR kregen).

In een onderzoek dat een weerspiegeling was van de klinische praktijk, kon bij een beperkt aantal patiënten die reageerden op de adjuvante behandeling met levetiracetam (36 van de 69 volwassen patiënten) de begeleidende anti-epileptische medicatie worden stopgezet.

Adjuvante therapie bij de behandeling van myoklonische aanvallen bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met juveniele myoklonische epilepsie.

Bij patiënten van 12 jaar en ouder met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie met myoklonische aanvallen in verschillende syndromen is de werkzaamheid van levetiracetam vastgesteld in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met een duur van 16 weken. De meeste patiënten hadden juveniele myoklonische epilepsie.

In dit onderzoek werd 3.000 mg levetiracetam per dag gegeven, verdeeld over 2 doses. Bij 58,3% van de patiënten die werden behandeld met levetiracetam en bij 23,3% van de patiënten die placebo kregen, nam het aantal dagen met myoklonische aanvallen per week af met 50% of meer. Bij voortgezette langetermijnbehandeling was 28,6% van de patiënten gedurende ten minste 6 maanden vrij van myoklonische aanvallen en was 21,0% gedurende ten minste 1 jaar vrij van myoklonische aanvallen.

Adjuvante therapie bij de behandeling van primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie.

Bij volwassenen, adolescenten en een beperkt aantal kinderen met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie met primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische (PGTC) aanvallen in verschillende syndromen (juveniele myoklonische epilepsie, juveniele epilepsie met absences, kinderepilepsie met absences of epilepsie met Grand Mal aanvallen bij ontwaken) is de werkzaamheid van levetiracetam vastgesteld in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van 24 weken. In dit onderzoek werd aan volwassenen en adolescenten 3.000 mg levetiracetam per dag gegeven en aan kinderen 60 mg/kg/dag, beide verdeeld over 2 doses.

Bij 72,2% van de patiënten die werden behandeld met levetiracetam en bij 45,2% van de patiënten die placebo kregen, nam de frequentie van PGTC-aanvallen per week af met 50% of meer. Bij voortgezette langetermijnbehandeling was 47,4% van de patiënten gedurende ten minste 6 maanden vrij van tonisch-klonische aanvallen en was 31,5% gedurende ten minste 1 jaar vrij van tonisch-klonische aanvallen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het farmacokinetische profiel is bepaald na orale toediening. Een eenmalige dosis van 1.500 mg levetiracetam verdund in 100 ml van een verenigbaar verdunningsmiddel en intraveneus per infuus toegediend gedurende 15 minuten is bio-equivalent aan 1.500 mg levetiracetam (drie tabletten van 500 mg) oraal ingenomen.

Er hebben evaluaties plaatsgevonden van de intraveneuze toediening van doses tot 4.000 mg, verdund in 100 ml natriumchloride 0,9% en per infuus gedurende 15 minuten toegediend en van doses tot 2.500 mg, verdund in 100 ml natriumchloride 0,9% en per infuus gedurende 5 minuten toegediend. Het farmacokinetische profiel en het veiligheidsprofiel duiden niet op enige veiligheidszorg.

Levetiracetam is een sterk oplosbare en permeabele stof. Het farmacokinetische profiel is lineair met weinig *intra*- en *inter*individuele proefpersoonvariabiliteit. Na herhaalde toediening is er geen wijziging van de klaring. Het niet-tijdgebonden farmacokinetische profiel van levetiracetam werd ook bevestigd na een tweemaal daagse intraveneuze infusie van 1.500 mg gedurende 4 dagen.

Er zijn geen aanwijzingen voor enige relevante geslachts-, ras- of circadiaanse verschillen. Bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten met epilepsie is het farmacokinetische profiel vergelijkbaar.

Volwassenen en adolescenten

Distributie

De piekplasmaconcentratie (C_{max}), waargenomen bij 17 proefpersonen na een eenmalige intraveneuze dosis van 1.500 mg en gedurende 15 minuten per infusie toegediend bedroeg $51 \pm 19 \mu\text{g/ml}$ (aritmetisch gemiddelde \pm standaarddeviatie).

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de weefselverdeling bij de mens.

Noch levetiracetam noch de primaire metaboliet worden in belangrijke mate gebonden aan plasma-eiwitten (<10%). Het distributievolume van levetiracetam bedraagt ongeveer 0,5 tot 0,7 l/kg. Deze waarde ligt dicht bij het totale watervolume van het lichaam.

Biotransformatie

Levetiracetam wordt bij de mens niet extensief gemetaboliseerd. De belangrijkste stofwisselingsroute (24% van de dosis) bestaat uit een enzymatische hydrolyse van de acetamide-groep. De productie van de primaire metaboliet ucb L057 wordt niet beïnvloed door de levercytochroom-P450-iso-enzymen. In een groot aantal weefsels, inclusief bloedcellen, was hydrolyse van de acetamide-groep aantoonbaar. De metaboliet ucb L057 is farmacologisch inactief.

Er werden ook twee onbelangrijke metabolieten geïdentificeerd. De ene ontstaat door hydroxylering van de pyrrolidine-ring (1,6% van de dosis) en de andere door het opengaan van de pyrrolidine-ring (0,9% van de dosis). Andere, niet geïdentificeerde componenten maakten slechts voor 0,6% deel uit van de dosis.

Noch voor levetiracetam of voor de primaire metaboliet was *in vivo* sprake van een enantiomere interconversie.

In vitro is aangetoond dat levetiracetam en de primaire metaboliet geen remming veroorzaken van de belangrijkste menselijke levercytochroom-P450-iso-enzymen (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 1A2), glucuronyltransferase (UGT1A1 en UGT1A6), en de activiteit van epoxidehydroxylase. Daarnaast heeft levetiracetam geen effect op de *in vitro* glucuronidatie van valproïnezuur.

In in cultuur gebrachte menselijke hepatocyten had levetiracetam weinig of geen effect op CYP1A2, SULT1E1 of UGT1A1. Levetiracetam veroorzaakte een lichte inductie van CYP2B6 en CYP3A4. Data uit *in vitro* onderzoek en *in vivo* interactiedata bij orale contraceptiva, digoxine en warfarine geven aan dat *in vivo* geen significante enzyminductie is te verwachten. Daarom is een interactie van levetiracetam met andere stoffen of *vice versa* onwaarschijnlijk.

Eliminatie

De plasmahalfwaardetijd bij volwassenen bedroeg 7 ± 1 uur en was niet afhankelijk van de dosis, de toedieningsroute of de herhaalde toediening. De gemiddelde totale lichaamsklaring bedroeg $0,96 \text{ ml/min/kg}$.

De belangrijkste excretieroute was via de urine en bedroeg gemiddeld 95% van de dosis (ongeveer 93% van de dosis werd binnen 48 uur uitgescheiden). De excretie via de feces bedroeg slechts 0,3% van de dosis.

De cumulatieve uitscheiding in de urine van levetiracetam en de primaire metaboliet bedroeg respectievelijk 66% en 24% van de dosis gedurende de eerste 48 uur.

De renale klaring van levetiracetam en ucb L057 bedraagt respectievelijk 0,6 en 4,2 ml/min/kg. Dit duidt erop dat levetiracetam wordt uitgescheiden door glomerulaire filtratie en vervolgens in de tubuli wordt gereabsorbeerd, en dat de primaire metaboliet ook wordt uitgescheiden door actieve tubulaire secretie én glomerulaire filtratie.

De eliminatie van levetiracetam houdt verband met de creatinineklaring.

Ouderen

Bij ouderen is de halfwaardetijd ongeveer 40% hoger (10 tot 11 uur). Dit hangt samen met de afname van de nierfunctie in deze populatie (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

De schijnbare lichaamsklaring van zowel levetiracetam als de primaire metaboliet houdt verband met de creatinineklaring. Daarom wordt aanbevolen bij patiënten met matige en ernstige nierfunctiestoornis op basis van de creatinineklaring de dagelijkse onderhoudsdosering van levetiracetam aan te passen (zie rubriek 4.2).

Bij volwassen proefpersonen met terminale nierinsufficiëntie en anurie bedroeg de halfwaardetijd tussen en tijdens de dialyseperiode respectievelijk ongeveer 25 en 3,1 uur.

Tijdens een kenmerkende vier uur durende dialyse-sessie bedroeg de fractionele verwijdering voor levetiracetam 51%.

Leverfunctiestoornis

Bij personen met een lichte en matige leverfunctiestoornis was er geen relevante wijziging in de klaring van levetiracetam. Bij de meeste personen met een ernstige leverfunctiestoornis was de klaring van levetiracetam met meer dan 50 % verminderd als gevolg van een bijkomende nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Kinderen (4 tot 12 jaar)

Bij pediatrische patiënten is de farmacokinetiek na intraveneuze toediening niet onderzocht. Op basis van de farmacokinetische kenmerken van levetiracetam, de farmacokinetiek na intraveneuze toediening bij volwassenen en de farmacokinetiek na orale toediening bij kinderen, wordt echter verwacht dat de blootstelling (AUC) aan levetiracetam na intraveneuze en orale toediening bij pediatrische patiënten van 4 tot 12 jaar gelijk zal zijn.

Na een eenmalige orale toediening (20 mg/kg) aan kinderen (6 tot 12 jaar) met epilepsie bedroeg de halfwaardetijd van levetiracetam 6,0 uur. De schijnbare aan het lichaamsgewicht aangepaste klaring was ongeveer 30 % hoger dan bij volwassen epileptici.

Na herhaalde orale toediening (20 tot 60 mg/kg/dag) aan kinderen (4 tot 12 jaar) met epilepsie werd levetiracetam snel geabsorbeerd. De piekplasmaconcentratie werd 0,5 tot 1 uur na toediening waargenomen. Lineaire en dosisproportionele stijgingen werden waargenomen voor de piekplasmaconcentraties en de oppervlakte onder de curve. De eliminatiehalfwaardetijd bedroeg ongeveer 5 uur. De schijnbare lichaamsklaring was 1,1 ml/min/kg.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Bijwerkingen die niet werden waargenomen in klinische studies maar wel werden gezien bij de rat en in mindere mate bij de muis bij dosisniveaus vergelijkbaar met humane dosisniveaus en met mogelijke relevantie voor klinisch gebruik, waren leververanderingen die duiden op een adaptatiereactie zoals toegenomen gewicht en centrilobulaire hypertrofie, vettige infiltratie en toegenomen leverenzymen in het plasma.

Er werden bij ratten bij ouderdieren en F1 generatie geen bijwerkingen waargenomen op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid of het vermogen op voortplanting met doses tot 1.800 mg/kg/dag (6 keer de maximaal aanbevolen humane dosis op basis van mg/m² of op basis van de blootstelling).

Twee embryo-foetale ontwikkelingsstudies werden uitgevoerd bij ratten met doses van 400, 1.200 en 3.600 mg/kg/dag. In slechts één van deze twee studies was bij 3.600 mg/kg/dag sprake van een lichte afname in het foetale gewicht die samenging met een marginale toename van skeletveranderingen/kleine anomalieën. Er was geen effect op de embryonale mortaliteit en geen toename in de incidentie van malformaties. De NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) was bij drachtige vrouwelijke ratten 3.600 mg/kg/dag (12 keer de maximaal aanbevolen humane dosis op basis van mg/m²) en bij foetussen 1.200 mg/kg/dag.

Vier embryo-foetale ontwikkelingsstudies werden uitgevoerd bij konijnen met doses van 200, 600, 800, 1.200 en 1.800 mg/kg/dag. De dosis van 1.800 mg/kg/dag veroorzaakte een duidelijke maternale toxiciteit en een afname van het foetale gewicht die samenging met een toegenomen incidentie van foetussen met cardiovasculaire anomalieën/skeletanomalieën. De NOAEL bedroeg <200 mg/kg voor de moederdieren en 200 mg/kg/dag voor de foetussen (gelijk aan de maximaal aanbevolen humane dosis op basis van mg/m²).

Met levetiracetam werd een peri- en postnatale ontwikkelingsstudie uitgevoerd bij ratten met doses van 70, 350 en 1.800 mg/kg/dag. Voor de F0 vrouwtjes en voor de overleving, groei en ontwikkeling van de F1 nakomelingen tot aan het spenen bedroeg de NOAEL \geq 1.800 mg/kg/dag (6 keer de maximaal aanbevolen humane dosis op basis van mg/m²).

Neonatale en dierstudies bij onvolwassen ratten en honden toonden aan dat er in doseringen tot 1800 mg/kg/dag (6 tot 17 keer de maximaal aanbevolen humane dosis op basis van mg/m²) geen bijwerkingen werden gezien in één van de eindpunten voor wat betreft standaardontwikkeling of geslachtsrijp worden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumacetaattrihydraat
Ijsazijnzuur
Natriumchloride
Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Met uitzondering van de middelen die worden vermeld in rubriek 6.6 dient dit geneesmiddel niet te worden gemengd met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Bij bewaring van het verdunde geneesmiddel in PVC zakken is de chemische en fysische stabiliteit bij gebruik aangetoond gedurende 24 uur bij 30°C en bij 2-8°C. Vanuit microbiologisch standpunt dient het geneesmiddel na verdunning onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de wijze van verdunning het risico op microbiologische contaminatie uitsluit. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijd en bewaarcondities van de bereide oplossing de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor bewaarcondities van het verdunde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 ml glazen injectieflacons (type I) met een bromobutyl gecoate rubberen stop en een hersluitbare dop van aluminium.

Ieder kartonnen doosje bevat 10 of 25 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Zie tabel 1 voor de aanbevolen bereiding en toediening van Levetiracetam Hospira concentraat voor oplossing voor infusie teneinde een totale dagelijkse dosis te bereiken van 500 mg, 1.000 mg, 2.000 mg of 3.000 mg in 2 verdeelde doses.

Tabel 1. Bereiding en toediening van Levetiracetam Hospira concentraat voor oplossing voor infusie.

Dosis	Benodigd volume	Volume van verdunningsmiddel	Infusietijd	Toedienings-frequentie	Totale dagelijkse dosis
250 mg	2,5 ml (halve 5 ml injectieflacon)	100 ml	15 minuten	tweemaal daags	500 mg/dag
500 mg	5 ml (één 5 ml injectieflacon)	100 ml	15 minuten	tweemaal daags	1.000 mg/dag
1.000 mg	10 ml (twee 5 ml injectieflacons)	100 ml	15 minuten	tweemaal daags	2.000 mg/dag
1.500 mg	15 ml (drie 5 ml injectieflacons)	100 ml	15 minuten	tweemaal daags	3.000 mg/dag

Dit geneesmiddel is alleen bestemd voor eenmalig gebruik; niet gebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

Gebleken is dat Levetiracetam Hospira concentraat voor oplossing voor infusie, fysisch verenigbaar en chemisch stabiel is wanneer het wordt gemengd met één van de volgende verdunningsmiddelen:

- Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie
- Ringer-lactaat oplossing voor injectie
- Dextrose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie

Geneesmiddelen met vaste deeltjes of verkleuring dienen niet te worden gebruikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 08 januari 2014
Datum van laatste verlenging: 20 november 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

[MM/JJJJ]

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
België

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos met 10 of 25 injectieflacons

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
levetiracetam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Een injectieflacon bevat 500 mg/5 ml levetiracetam
Elke ml bevat 100 mg levetiracetam

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen zijn: natriumacetaatrihydraat, ijsazijnzuur, natriumchloride, water voor injectie.

Lees de bijsluiter voor verdere informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie

500 mg/5 ml

10 injectieflacons

25 injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor intraveneus gebruik

Verdunnen voor gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na verdunning onmiddellijk gebruiken

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Injectieflacon van 5 ml

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml steriel concentraat
levetiracetam
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Na verdunning onmiddellijk gebruiken

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

500 mg/5 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie levetiracetam

Lees goed de hele bijsluiter voordat u of uw kind dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Levetiracetam Hospira en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Levetiracetam Hospira en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Levetiracetam Hospira is een anti-epilepticum (een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van epileptische aanvallen).

Levetiracetam Hospira wordt:

- als enig middel gebruikt bij de behandeling van een bepaalde vorm van epilepsie bij volwassenen en jongeren van 16 jaar en ouder met nieuw gediagnosticeerde epilepsie. Epilepsie is een aandoening waarbij patiënten herhaaldelijk stuipen (epileptische aanvallen) krijgen. Levetiracetam wordt gebruikt voor die vorm van epilepsie waarbij de stuipen aanvankelijk slechts één kant van de hersenen treffen, maar zich later kunnen uitbreiden naar grotere gebieden aan beide kanten van de hersenen (partieel beginnende aanval met of zonder secundaire generalisatie). Levetiracetam wordt aan u voorgeschreven door uw arts om het aantal aanvallen te verminderen.
- gebruikt bij patiënten die al een ander anti-epilepticum gebruiken voor de behandeling van:
 - partieel beginnende aanvallen met of zonder generalisatie bij volwassenen, jongeren en kinderen van 4 jaar en ouder.
 - myoklonische aanvallen (korte, schokkerige trekkingen van een spier of spiergroep) bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder met juveniele myoklonische epilepsie.
 - primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen (heftige aanvallen, ook met verlies van het bewustzijn) bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie (een vorm van epilepsie met een vermoedelijk genetische oorzaak).

Levetiracetam Hospira concentraat voor oplossing voor infusie is een alternatief voor patiënten wanneer toediening van het anti-epilepticum levetiracetam tijdelijk niet uitvoerbaar is via de mond.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor levetiracetam, pyrrolidonderivaten of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt

- als u aan nierproblemen lijdt, dient u de instructies van uw arts op te volgen. Uw arts kan beslissen of uw dosering moet worden aangepast.
- als u bij uw kind enige vertraging in de groei of onverwachte ontwikkeling in de puberteit bemerkt, raadpleeg dan uw arts.
- een klein aantal mensen dat werd behandeld met anti-epileptica zoals levetiracetam, heeft gedachten gehad om zichzelf te verwonden of zichzelf te doden. Raadpleeg uw arts, wanneer bij u sprake is van depressieve verschijnselen en/of zelfmoordgedachten.
- als u een familiale of medische voorgeschiedenis van een onregelmatig hartritme heeft (zichtbaar op een elektrocardiogram), of als u een ziekte heeft en/of een behandeling krijgt die u vatbaar maakt voor een onregelmatig hartritme of verstoorde zoutbalans.

Vertel het uw arts of apotheker als een van de volgende bijwerkingen ernstig wordt of langer duurt dan een paar dagen:

- Abnormale gedachten, prikkelbaarheid of agressiever reageren dan gewoonlijk, of als u of uw familie en vrienden belangrijke veranderingen zien in stemming of gedrag.
- Verergering van epilepsie:
Uw aanvallen kunnen in zeldzame gevallen erger worden of vaker optreden, vooral tijdens de eerste maand na de start van de behandeling of verhoging van de dosis.
Bij een zeer zeldzame vorm van vroege epilepsie (epilepsie die samenhangt met SCN8A-mutaties) die verschillende soorten aanvallen en verlies van vaardigheden veroorzaakt, zult u mogelijk merken dat de aanvallen zich blijven voordoen of erger worden tijdens uw behandeling.

Als u een van deze nieuwe symptomen ervaart tijdens het gebruik van Levetiracetam Hospira, neem dan zo snel mogelijk contact op met een arts.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

- Levetiracetam Hospira is niet aangewezen als enig middel (monotherapie) bij kinderen en jongeren jonger dan 16 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Levetiracetam Hospira nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen zonder voorschrift.

Neem geen macrogol in (een laxeermiddel) één uur voordat en nadat u levetiracetam heeft ingenomen want het kan een verlies van zijn effectiviteit veroorzaken.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Levetiracetam Hospira kan uitsluitend tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien het na zorgvuldige beoordeling noodzakelijk wordt geacht door uw arts. U mag niet stoppen met uw behandeling zonder dit eerst met uw arts te hebben besproken. Een risico van geboortefwijkingen voor uw ongeboren kind kan niet

volledig worden uitgesloten. Het geven van borstvoeding wordt tijdens de behandeling niet aanbevolen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Levetiracetam Hospira kan een invloed hebben op uw rijvaardigheid of het bedienen van werktuigen of machines, daar het slaperigheid kan veroorzaken. Dit komt meestal voor bij het begin van de behandeling of na een verhoging van de dosering. U dient niet te rijden of machines te bedienen totdat is vastgesteld dat uw vermogen om dergelijke activiteiten uit te voeren niet is aangetast.

Levetiracetam Hospira bevat natrium

Eén maximaal enkelvoudige dosis van Levetiracetam Hospira bevat 57 mg natrium (19 mg natrium per injectieflacon). Dit komt overeen met 2,85% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdiet.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Een arts of een verpleegkundige zal Levetiracetam Hospira intraveneus toedienen. Levetiracetam Hospira moet twee keer per dag worden toegediend, één keer 's ochtends en één keer 's avonds, iedere dag op ongeveer hetzelfde tijdstip.

De intraveneuze toedieningsvorm is een alternatief voor de orale toediening. Omschakeling naar of van de filmomhulde tabletten of de drank naar intraveneuze toediening kan zonder aanpassing van de dosis direct plaatsvinden. Uw totale dagelijkse dosering en toedieningsfrequentie blijven gelijk.

Aanvullende therapie en monotherapie (vanaf 16 jaar)

Volwassenen (18 jaar en ouder) en jongeren (12 tot 17 jaar) met een gewicht van 50 kg of meer:

Aanbevolen dosering: iedere dag tussen de 1.000 mg en 3.000 mg.

Wanneer u voor het eerst begint met het gebruiken van Levetiracetam Hospira zal uw arts gedurende 2 weken een **lagere dosis** voorschrijven, voordat u de dagelijkse laagste dosering krijgt.

Dosis bij kinderen (4 tot 11 jaar) en jongeren (12 tot 17 jaar) met een gewicht minder dan 50 kg:

Aanbevolen dosering: iedere dag tussen de 20 mg per kg lichaamsgewicht en 60 mg per kg lichaamsgewicht.

Hoe wordt dit middel gebruikt?

Levetiracetam Hospira is bestemd voor intraveneus gebruik.

De aanbevolen dosering moet verdund worden in ten minste 100 ml van een verenigbaar verdunningsmiddel en wordt gedurende 15 minuten per infuus toegediend.

Voor artsen en verpleegkundigen, zie rubriek 6 voor meer uitgebreide informatie over het juiste gebruik van Levetiracetam Hospira.

Duur van de behandeling:

- Er is geen ervaring met intraveneuze toediening van levetiracetam over een langere periode dan 4 dagen.

Als u stopt met gebruik van dit middel

Zoals met andere anti-epileptica dient het stoppen van de behandeling met Levetiracetam Hospira geleidelijk te gebeuren om een toename van de aanvallen te vermijden. Indien uw arts besluit de behandeling met Levetiracetam Hospira te stoppen, zal hij/zij u instrueren over een geleidelijke afbouw van Levetiracetam Hospira.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of ga naar de dichtstbijzijnde afdeling voor spoedeisende hulp als u het volgende bemerkt:

- zwakte, licht gevoel in het hoofd of duizeligheid of moeilijkheden bij het ademen, dit kunnen tekenen van een ernstige allergische (anafylactische) reactie zijn;
- zwelling van het gezicht, de lippen, de tong en de keel (Quincke's oedeem);
- griepachtige symptomen en uitslag in het gezicht, gevolgd door een uitgebreide huiduitslag met een hoge temperatuur, verhoogde leverenzymwaarden vastgesteld bij bloedtesten en een toename van een bepaald type witte bloedcel (eosinofilie) en vergrote lymfeklieren (reactie op een geneesmiddel met eosinofilie en systemische symptomen (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms [DRESS]*));
- symptomen zoals laag urinevolume, vermoeidheid, misselijkheid, braken, verwarring en zwellingen in de benen, enkels of voeten, dit kunnen tekenen zijn van een plotselinge afname van de nierfunctie;
- huiduitslag, mogelijk met blaarvorming, in de vorm van kleine 'schietschijven' (vlekken met een donkere kern, omgeven door een lichter gebied, met een donkere rand aan de buitenkant) (*erythema multiforme*);
- wijdverspreide huiduitslag met blaren en afschilfering van de huid, vooral rond de mond, neus, ogen en geslachtsdelen (*Stevens-Johnson-syndroom*);
- een ernstigere vorm van huiduitslag die afschilfering van de huid op meer dan 30% van het lichaamsoppervlak veroorzaakt (*toxische epidermale necrolyse*);
- tekenen van ernstige mentale veranderingen of als iemand in uw omgeving andere tekenen van verwarring, somnolentie (slaperigheid), amnesie (geheugenverlies), geheugenstoornis (vergeetachtigheid), abnormaal gedrag of andere neurologische tekenen waaronder ongewilde of ongecontroleerde bewegingen vaststelt. Dit kunnen symptomen van encefalopathie zijn.

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen waren ontsteking van het neus- en keelslijmvlies (nasofaryngitis), somnolentie (slaperigheid), hoofdpijn, vermoeidheid en duizeligheid. Aan het begin van de behandeling of bij het verhogen van de dosering, kunnen bijwerkingen als slaperigheid, vermoeidheid en duizeligheid in het algemeen meer voorkomen. Deze effecten verminderen echter in de tijd.

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- nasofaryngitis;
- somnolentie (slaperigheid), hoofdpijn.

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- anorexie (verlies van eetlust);
- depressie, vijandigheid of agressie, angst, slapeloosheid, zenuwachtigheid of prikkelbaarheid;
- stuipen, evenwichtsstoornis, duizeligheid (wankel gevoel), lethargie (gebrek aan energie en

- enthousiasme), tremor (onvrijwillig beven);
- vertigo (draaiduizeligheid);
- hoest;
- buikpijn, diarree, spijsverteringsstoornis (indigestie), braken, misselijkheid;
- huiduitslag;
- asthenie/vermoeidheid.

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- verminderd aantal bloedplaatjes, verminderd aantal witte bloedcellen;
- gewichtsverlies, gewichtstoename;
- zelfmoordpoging en zelfmoordgedachten, mentale stoornis, abnormaal gedrag, hallucinatie, boosheid, verwardheid, paniekaanval, emotionele instabiliteit/stemmingswisselingen, agitatie;
- amnesie (geheugenverlies), geheugenstoornis (vergeetachtigheid), afwijkende coördinatie/ataxie (ongecoördineerde bewegingen), paresthesie (tintelingen), aandachtsstoornis (concentratieverlies);
- diplopie (dubbel zien), wazig zien;
- verhoogde/abnormale resultaten na een leverfunctietest;
- haarverlies, eczeem, jeuk;
- spierzwakte, myalgie (spierpijn);
- verwonding.

Zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers

- infectie;
- verminderd aantal van alle bloedceltypen;
- ernstige allergische reacties (DRESS, anafylactische reactie [ernstige en belangrijke allergische reactie], Quincke's oedeem [opzwellen van gezicht, lippen, tong en keel]);
- verlaagd natriumgehalte in het bloed;
- zelfmoord, persoonlijkheidsstoornis (gedragsproblemen), abnormaal denken (langzaam denken, niet in staat zijn om zich te concentreren);
- delirium;
- encefalopathie (raadpleeg de rubriek "Neem onmiddellijk contact op met uw arts" voor een gedetailleerde beschrijving van de verschijnselen);
- aanvallen kunnen erger worden of vaker optreden;
- ongecontroleerde spierkrampen aan het hoofd, de romp en de benen, moeilijkheden bij het controleren van bewegingen, hyperkinesie (hyperactiviteit);
- verandering van het hartritme (elektrocardiogram);
- pancreatitis;
- leverfalen, leverontsteking;
- plotselinge afname van de nierfunctie;
- huiduitslag, waarbij blaren kunnen worden gevormd die eruitzien als kleine schietschijven (een donkere vlek in het centrum, daaromheen een gebied dat lichter van kleur is en daaromheen een begrensde donkere ring; *erythema multiforme*), een wijdverspreide uitslag met blaren en afschilferende huid, voornamelijk rond de mond, neus, ogen en genitaliën (*Stevens-Johnson-syndroom*) en een ernstigere vorm van uitslag waarbij een groot deel van de huid (meer dan 30% van het lichaamsoppervlak) afschilfert (*toxische epidermale necrolyse*);
- rabdomyolyse (afbraak van spierweefsel) en geassocieerde toename van bloed creatininefosfokinase. Dit komt vaker voor bij Japanse patiënten dan bij niet-Japanse patiënten;
- mankheid of moeite met lopen;
- combinatie van koorts, stijve spieren, onstabiele bloeddruk en hartslag, verwardheid en een verminderd bewustzijn (dit kunnen tekenen zijn van een aandoening genaamd *maligne neurolepticasyndroom*). Dit komt veel vaker voor bij Japanse patiënten dan bij niet-Japanse patiënten.

Zeer zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers

- herhaaldelijke ongewenste gedachten of gevoelens of de neiging om iets telkens opnieuw te doen (obsessief-compulsieve stoornis).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de injectieflacon na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel wordt levetiracetam genoemd. Elke ml bevat 100 mg levetiracetam.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumacetaat trihydraat, ijsazijnzuur, natriumchloride, water voor injecties (zie rubriek 2 Levetiracetam Hospira bevat natrium).

Hoe ziet Levetiracetam Hospira eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Levetiracetam Hospira concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat) is een heldere, kleurloze oplossing.

Levetiracetam Hospira concentraat voor oplossing voor infusie is verpakt in een kartonnen doosje met 10 of 25 injectieflacons van 5 ml. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

Fabrikant

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

Malta

Drugsales Ltd
Tel: + 356 21 419 070/1/2

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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 A.E. (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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in maand JJJJ.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Zie rubriek 3 voor het juiste gebruik van Levetiracetam Hospira.

Een injectieflacon Levetiracetam Hospira bevat 500 mg levetiracetam (5 ml concentraat à 100 mg/ml). Zie tabel 1 voor de aanbevolen bereiding en toediening van Levetiracetam Hospira teneinde een totale dagelijkse dosis te bereiken van 500 mg, 1.000 mg, 2.000 mg of 3.000 mg in 2 verdeelde doses.

Tabel 1. Bereiding en toediening van Levetiracetam Hospira

Dosis	Benodigd volume	Volume van verdunningsmiddel	Infusietijd	Toedienings frequentie	Totale dagelijkse dosis
250 mg	2,5 ml (halve 5 ml injectieflacon)	100 ml	15 minuten	tweemaal daags	500 mg/dag
500 mg	5 ml (één 5 ml injectieflacon)	100 ml	15 minuten	tweemaal daags	1.000 mg/dag
1.000 mg	10 ml (twee 5 ml injectieflacons)	100 ml	15 minuten	tweemaal daags	2.000 mg/dag
1.500 mg	15 ml (drie 5 ml injectieflacons)	100 ml	15 minuten	tweemaal daags	3.000 mg/dag

Dit geneesmiddel is alleen bestemd voor eenmalig gebruik; niet gebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

Houdbaarheid bij gebruik:

Bij bewaring van het verdunde geneesmiddel in PVC zakken is de chemische en fysische stabiliteit bij gebruik aangetoond gedurende 24 uur bij 30°C en bij 2-8°C. Vanuit microbiologisch standpunt dient het geneesmiddel na verdunning onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de wijze van verdunning het risico op microbiologische contaminatie uitsluit. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijd

en bewaarcondities van de bereide oplossing de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Gebleken is dat Levetiracetam Hospira fysisch verenigbaar en chemisch stabiel is wanneer het wordt gemengd met één van de volgende verdunningsmiddelen:

- Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie
- Ringer-lactaat oplossing voor injectie
- Dextrose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie