

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levetiracetam SUN 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 flacon 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 SUN 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 SUN 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 SUN 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 epilepsieaanvallen

De aanbevolen dosis in een monotherapie (vanaf 16 jaar) en een 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 moet de meest geschikte farmaceutische vorm, leveringsvorm en sterkte voorschrijven op basis van gewicht, leeftijd en dosis. 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 (CL_{cr}) in ml/min van de patiënt. De CL_{cr} 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:

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

Daarna wordt de CL_{cr} voor wat betreft lichaamsoppervlak (BSA) als volgt aangepast:

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

Dosisaanpassing bij volwassen en adolescentie patiënten met een gewicht van meer dan 50 kg en

met een nierfunctiestoornis:

Groep	Creatinineklaring (ml/min/1,73 m 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 in kinderen onder 13 jaar en in vrouwelijke adolescenten; ks= 0,7 in mannelijke adolescenten

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

Groep	Creatinineklaring (ml/min/1,73 m 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	tot 10 mg/kg (0,05 tot 0,10 mg/ml) tweemaal daags
Patiënten met een nierziekte in het eindstadium die dialyse ondergaan	-	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 vorm en sterkte voor te schrijven.

Monotherapie

Bij kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar is de veiligheid en werkzaamheid van Levetiracetam SUN 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 recent vastgestelde epilepsie.

Raadpleeg de bovenstaande subrubriek over Volwassenen (18 jaar en ouder) 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 ouder) 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 een levetiracetam 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 kleine kinderen en kinderen jonger dan 4 jaar

Bij kleine kinderen en kinderen jonger dan 4 jaar is de veiligheid en werkzaamheid van Levetiracetam SUN 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 SUN 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 intraveneus infuus (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of andere pyrrolidonderivaten of voor één 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.

Aantal 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 postmarketingsurveillance. 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 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 2,5 mmol (of 57 mg) natrium per maximale eenmalige dosis (0,8 mmol (of 19 mg) per injectieflacon). Patiënten met een natriumarm dieet dienen hiermee rekening te houden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Anti-epileptica

Pre-marketing gegevens afkomstig uit klinische studies uitgevoerd met volwassenen duiden erop dat levetiracetam de serumconcentratie 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 geneesmiddelen interacties. 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.

Probenecide

Aangetoond werd dat probenecide (vier maal 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 gehaltes methotrexaat en levetiracetam 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 protrombine tijden 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

Vruchtbare vrouwen

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 1800 vrouwen, van wie er meer dan 1500 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 tot 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 (volwassenen 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.

Tabellarisch gerangschikte bijwerkingen

Bijwerkingen afkomstig uit klinische studies (volwassenen, adolescenten, kinderen en zuigelingen > 1 maand) en uit de post-marketingervaring worden per systeem/orgaanklasse en frequentie weergegeven in onderstaande tabel. Bijwerkingen worden gerangschikt naar algemene 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/orgaanklasse en volgens gegevensbank MedDRA	Frequentie volgens MedDRA				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen	Nasofaryngitis			Infectie	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Trombocytopenie, leukopenie	Pancytopenie, Neutropenie, agranulocytose	
Immuunsysteemaandoeningen				Geneesmiddel-gerelateerde huiduitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), overgevoelighed (waaronder angio-oedeem en anafylaxie)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexie	Gewichtsafname, gewichtstoename	Hyponatriëmie	
Psychische stoornissen		Depressie, vijandigheid / agressie, angst, insomnia, zenuwachtigheid / prikkelbaarheid	Zelfmoordpoging, zelfmoordgedachten, psychotische stoornis, abnormaal gedrag, hallucinatie, boosheid, verwardheidstoestand, paniekaanval, emotionele labiliteit / stemmingswisselingen, agitatie	Zelfmoord, persoonlijkheidsstoornis, abnormaal denken, delirium	Obsessief-compulsieve stoornis**
Zenuwstelselaandoeningen	Somnolentie, hoofdpijn	Convulsie, evenwichtsstoornis, duizeligheid, lethargie, tremor	Amnesie, geheugenstoornis, afwijkende coördinatie/ataxie, paresthesie, aandachtsstoornis	Choreo-athetose, dyskinesie, hyperkinesie loopstoornis, encefalopathie, verergering van de aanvallen, maligne neuroleptica-syndroom*	

Systeem/orgaanklass en volgens gegevensbank MedDRA	Frequentie volgens MedDRA				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
Oogaandoeningen			Diplopie, wazig zien		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Vertigo			
Hartaandoeningen				Elektrocardiogram verlengd QT-interval	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen		Hoest			
Maagdarmstelsel- aandoeningen		Abdominale pijn, diaree, dyspepsie, braken, misselijkheid		Pancreatitis	
Lever- en galaandoeningen			Afwijkende leverfunctietest	Leverfalen, hepatitis	
Nier- en urine­wegaandoeningen				Acuut nierletsel	
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Rash	Alopecia, eczeem, pruritus	Toxische epidermale necrolyse, Stevens- Johnson- syndroom, erythema multiforme	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen			Spierzwakte, myalgie	Rabdomyolyse en bloed creatinefosfokinase verhoogd*	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen		Asthenie/verm oeidheid			
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 psychiatrische stoornissen zijn waargenomen tijdens de postmarketingsurveillance.

Omschrijving bijzondere bijwerkingen

Het risico op anorexia is hoger wanneer levetiracetam gelijktijdig wordt toegediend met topiramaat. In een aantal gevallen van alopecia werd herstel waargenomen nadat levetiracetam werd stopgezet. In sommige gevallen van pancytopenie werd beenmergdepressie vastgesteld.

Geval­len 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 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 dubbelblind, placebogecontroleerde pediatrie veiligheidsstudie 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-2-oxo-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 geen invloed heeft op de fundamentele karakteristieken van de cel en de normale neurotransmissie.

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 heeft levetiracetam de door zink en β -carbolines geïnduceerde verminderde gevoeligheid van GABA- en glycine kanalen 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 vesikel fusie 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-aanvals bescherming 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, placebo-gecontroleerd 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 parallele 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 opgezet.

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, placebo-gecontroleerd 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, placebo-gecontroleerd 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 farmacokinetisch 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 enig reden tot bezorgdheid.

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

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 verdelingsvolume 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 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 tot 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 enzym inductie 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 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 en 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 dialyse periode 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 lichaamsklaring 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 piek-plasma concentratie werd 0,5 tot 1,0 uur na toediening waargenomen. Lineaire en dosis proportionele stijgingen werden waargenomen voor de piek-plasma concentraties en de oppervlakte onder de curve. De eliminatie halfwaardetijd 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 dosis niveaus vergelijkbaar met humane dosis niveaus en met mogelijke relevantie voor klinisch gebruik, waren leververanderingen die duiden op een adaptatie reactie 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 1800 mg/kg/dag (6 keer de maximaal aanbevolen humane dosis op basis van mg/m² of op basis van blootstelling).

Twee embryo-foetale ontwikkelingsstudies werden uitgevoerd bij ratten met doses van 400, 1200 en 3600 mg/kg/dag. In slechts één van deze twee studies was bij 3600 mg/kg/dag sprake van een lichte afname in het foetale gewicht die samenging met een marginale toename van skelet veranderingen/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 3600 mg/kg/dag (12 keer de maximaal aanbevolen humane dosis op basis van mg/m²) en bij foetussen 1200 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/skeletveranderingen. De NOAEL bedroeg <200 mg/kg/dag 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 wijfjes 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 1.800 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.
Ijszijnzuur.
Natriumchloride.
Water voor injectie.

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

3 jaar

Vanuit microbiologisch standpunt dient het geneesmiddel na verdunning onmiddellijk te worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn, voorafgaand aan gebruik, bewaartijd en bewaarcondities van de bereide oplossing de verantwoordelijkheid van de gebruiker; de bewaartijd dient, bij een temperatuur van 2 tot 8°C, normaal niet langer te zijn dan 24 uur, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

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

Levetiracetam SUN wordt verpakt in kleurloze, buisvormige, glazen flacons (type I) met grijze bromobutylrubberen dop van 20 mm en witte aluminium flip-topverzegeling. Ieder kartonnen doosje bevat 10 injectieflacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Zie Tabel 1 voor de aanbevolen bereiding en toediening van Levetiracetam SUN concentraat voor oplossing voor infusie teneinde een totale dagelijkse dosis te bereiken van 500 mg, 1000 mg, 2000 mg of 3000 mg in 2 verdeelde doses.

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

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

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

Gebleken is dat Levetiracetam SUN concentraat voor oplossing voor infusie, bewaard in PVC zakken bij een gecontroleerde kamertemperatuur van 15-25°C, minstens 24 uur fysisch verenigbaar en chemisch stabiel is wanneer het wordt gemengd met één van de volgende verdunningsmiddelen.

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

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

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

EU/1/11/741/001

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 december 2011

Datum van laatste verlenging: 14 november 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (<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 VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN 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(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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 VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen 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 - risicobeheerplan)**

Niet van toepassing.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

|

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos met 10 injectieflacons

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen zijn: natriumacetaatrihydraat, ijszijnzuur, natriumchloride, water voor injectie
Zie bijsluiter voor aanvullende informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

500 mg/5 ml
10 injectieflacons met concentraat voor oplossing voor infusie

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter

Voor intraveneus 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

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

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

EU/1/11/741/001

13. PARTIJNUMMER

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 TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Injectieflacon van 5 ml

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Levetiracetam SUN 100 mg/ml steriel concentraat
levetiracetam
IV

2. WIJZE VAN GEBRUIK

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 patient

Levetiracetam SUN 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 verpleegkundige.
- Krijgt u veel 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. 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. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

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

Levetiracetam SUN wordt:

- als enig middel gebruikt voor 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 SUN concentraat voor oplossing voor infusie kan worden gebruikt wanneer levetiracetam tijdelijk niet oraal kan worden gebruikt.

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 één van de stoffen die 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 SUN, 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 Keppra, neem dan zo snel mogelijk contact op met een arts..

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

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

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast levetiracetam nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

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 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 SUN kan een effect 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 SUN bevat natrium

Andere hulpstoffen zijn natriumacetaat, ijsazijnzuur, natriumchloride, water voor injectie.

Eén maximaal enkelvoudige dosis van Levetiracetam SUN concentraat bevat 2,5 mmol (of 57 mg) natrium (0,8 mmol (of 19 mg) natrium per injectieflacon). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdieet.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Een arts of een verpleegkundige zal Levetiracetam SUN intraveneus toedienen. Levetiracetam SUN 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 toedieningsvorm. Bij u kan worden overgestapt van de ene naar de andere toedieningsvorm zonder dat de dosering aangepast hoeft te worden. 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:

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

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

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 SUN wordt bestemd voor intraveneuze gebruik.

De aanbevolen dosering moet verdund worden in ten minste 100 ml van een verenigbaar verdunningsmiddel en gedurende 15 minuten per infuus worden toegediend. Voor artsen en verpleegkundigen: zie rubriek 6 voor meer uitgebreide informatie over het juiste gebruik van Levetiracetam SUN.

Duur van de behandeling met dit middel:

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

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Het stoppen van de behandeling Levetiracetam SUN dient geleidelijk te gebeuren om een toename van de aanvallen te vermijden. Indien uw arts besluit de behandeling met Levetiracetam SUN te stoppen, zal hij/zij u instrueren over een geleidelijke afbouw van Levetiracetam SUN.

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:

- zwakheid, licht gevoel in het hoofd of duizeligheid, 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 meer uitslag met koorts, 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), 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

- ontsteking neus-keelholte
- 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/ataxia (coördinatiestoornis), 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)
- alveesklierontsteking
- 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 creatinefosfokinase. Dit komt veel vaker voor bij Japanse patiënten in vergelijking met 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 of apotheker. 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 is te vinden 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 is levetiracetam. Elke ml bevat 100 mg levetiracetam.
- De andere stoffen in dit middel zijn: natriumacetaatrihydraat, ijsazijnzuur, natrium chloride, water voor injectie.

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

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

Levetiracetam SUN concentraat voor oplossing voor infusie is verpakt in kartonnen doosjes met 10 injectieflacons van 5 ml.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/
Danmark/Esti/Ελλάδα/Ireland/Ísland/
Κύπρος/Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/
Malta/Nederland/Norge/Österreich/Portugal/
Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

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

Nederlandene/Holland/Ολλανδία/The Netherlands/Holland/

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

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

Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna

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

+31 (0)23 568 5501

Deutschland

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH

Hemmelrather Weg 201

51377 Leverkusen

Deutschland

Tel. +49 214 403 99 0

Basics GmbH

Hemmelrather Weg 201

51377 Leverkusen

Deutschland

Tel. +49 214 403 99 0

España

Sun Pharma Laboratorios, S.L.

Rambla de Catalunya 53-55

08007 Barcelona

España

tel. +34 93 342 78 90

France**Polska**

Ranbaxy (Poland) Sp. Z o. o.

ul. Kubickiego 11

02-954 Warszawa

Polska

tel. +48 22 642 07 75

România

Terapia S.A.

Str. Fabricii nr 124

Cluj-Napoca, Județul Cluj

România

tel. +40 (264) 501 500

Slovenija

Lenis farmacevtika d.o.o.

Litostrojska cesta 52

1000 Ljubljana

Slovenija

tel. +386 (0)1 235 07 00

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

Hrvatska

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

Italia

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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>.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

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

Zie rubriek 3 voor het juiste gebruik van Levetiracetam SUN.

Een injectieflacon Levetiracetam SUN concentraat bevat 500 mg levetiracetam (5 ml concentraat à 100 mg/ml). Zie tabel 1 voor de aanbevolen bereiding en toediening van Levetiracetam SUN concentraat 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 SUN concentraat.

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

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

Houdbaarheid bij gebruik: vanuit microbiologisch standpunt dient het geneesmiddel na verdunning onmiddellijk te worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn, voorafgaand aan gebruik, bewaartijd en bewaarcondities van de bereide oplossing de verantwoordelijkheid van de gebruiker; de bewaartijd dient, bij een temperatuur van 2 tot 8°C, normaal niet langer te zijn dan 24 uur, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Gebleken is dat Levetiracetam SUN concentraat, bewaard in PVC zakken en bij een gecontroleerde kamertemperatuur van 15-25°C, minstens 24 uur fysisch verenigbaar en chemisch stabiel is wanneer het wordt gemengd met één van de volgende verdunningsmiddelen.

Verdunningsmiddelen:

- Natriumchloride 9 mg/ml (0.9%) oplossing voor injectie
- Ringer/lactaat oplossing voor injectie
- Dextrose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie