

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam ratiopharm 250 mg filmdrasjerte tabletter
Levetiracetam ratiopharm 500 mg filmdrasjerte tabletter
Levetiracetam ratiopharm 750 mg filmdrasjerte tabletter
Levetiracetam ratiopharm 1000 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Levetiracetam ratiopharm 250 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjert tablett inneholder 250 mg levetiracetam.

Levetiracetam ratiopharm 500 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjert tablett inneholder 500 mg levetiracetam.

Levetiracetam ratiopharm 750 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjert tablett inneholder 750 mg levetiracetam.

Levetiracetam ratiopharm 1000 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjert tablett inneholder 1000 mg levetiracetam.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablet).

Levetiracetam ratiopharm 250 mg filmdrasjerte tabletter
250 mg filmdrasjerte tabletter er blå, avlang og med delestrek på en side.

Levetiracetam ratiopharm 500 mg filmdrasjerte tabletter
500 mg filmdrasjerte tabletter er gule, ovale og med delestrek på en side.

Levetiracetam ratiopharm 750 mg filmdrasjerte tabletter
750 mg filmdrasjerte tabletter er lys rød, avlange og med delestrek på begge sider.

Levetiracetam ratiopharm 1000 mg filmdrasjerte tabletter
1000 mg filmdrasjerte tabletter er hvite, avlange og med delestrek på begge sider.

Tablettene kan deles i to like deler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Levetiracetam ratiopharm er indisert som monoterapi ved behandling av partielle anfall med eller uten sekundær generalisering hos voksne og ungdom fra 16 år med nylig diagnostisert epilepsi.

Levetiracetam ratiopharm er indisert som tilleggsbehandling

- ved behandling av partielle anfall med eller uten sekundær generalisering hos voksne, ungdom, barn og spebarn fra 1 måneds alder med epilepsi.
- ved behandling av myoklone anfall hos voksne og unge fra 12 år med juvenil myoklon epilepsi
- ved behandling av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall hos voksne og unge fra 12 år med idiopatisk generalisert epilepsi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Partielle epileptiske anfall

Den anbefalte doseringen for monoterapi (fra og med 16 år) og tilleggsbehandling er den samme som skissert nedenfor.

Alle indikasjoner

Voksne (≥ 18 år) og ungdom (12 til 17 år) som veier 50 kg eller mer.

Den terapeutiske startdosen er 500 mg to ganger daglig. Denne dosen kan gis fra den første behandlingsdag. En lavere startdose på 250 mg to ganger daglig kan imidlertid gis basert på legens vurdering av reduksjon av anfall kontra potensielle bivirkninger. Denne kan økes til 500 mg to ganger daglig etter to uker.

Avhengig av klinisk respons og tolerabilitet, kan den daglige dosen økes til 1500 mg to ganger daglig. Doseendringer kan gjøres med økning eller reduksjon på 250 mg eller 500 mg to ganger daglig hver andre til fjerde uke.

Ungdom (12 til 17 år) som veier under 50 kg og barn fra og med 1 måned

Legen bør forskrive den mest hensiktsmessige legemiddelformen, pakningen og styrken i henhold til vekt, alder og dose. Se avsnittet *Pediatrisk populasjon* for doseringssjusteringer basert på vekt.

Seponering

Dersom behandlingen med levetiracetam må seponeres, anbefales en gradvis nedtrapping (f.eks.: Hos voksne og ungdom som veier mer enn 50 kg: reduksjon med 500 mg to ganger daglig hver andre til fjerde uke. Hos spedbarn eldre enn 6 måneder, barn og ungdom som veier mindre enn 50 kg: dosereduksjon bør ikke overstige 10 mg/kg to ganger daglig annenhver uke. Hos spedbarn (under 6 måneder) bør dosereduksjon ikke overstige 7 mg/kg to ganger daglig annenhver uke).

Spesielle populasjoner

Eldre (65 år og eldre)

Det anbefales justering av dosen hos eldre pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se "Nedsatt nyrefunksjon" nedenfor).

Nedsatt nyrefunksjon

Døgndosen må tilpasses individuelt i forhold til nyrefunksjon.

For voksne personer, se følgende tabell og juster dosen som angitt. For å bruke denne doseringstabellen er det nødvendig å beregne pasientens kreatininclearance (CLcr) i ml/min. CLcr i ml/min kan beregnes ut fra serum kreatininbestemmelse (mg/dl) for voksne og unge som veier 50 kg eller mer ved å bruke følgende formel:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{alder (år)}] \times \text{vekt (kg)}}{72 \times \text{serumkreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ for kvinner})$$

Deretter justeres CLcr for kroppsoverflate (BSA) slik:

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

Individets BSA (m²)

Dosejustering for voksne og unge pasienter som veier mer enn 50 kg og som har nedsatt nyrefunksjon:

Gruppe	Kreatinin clearance (ml/min/1,73 m ²)	Dose og frekvens
Normal	≥ 80	500 til 1,500 mg to ganger daglig
Mild	50-79	500 til 1,000 mg to ganger daglig
Moderat	30-49	250 til 750 mg to ganger daglig
Alvorlig	< 30	250 til 500 mg to ganger daglig
Pasienter med terminal nyresykdom som får dialyse ⁽¹⁾	-	500 til 1,000 mg en gang daglig ⁽²⁾

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

⁽²⁾ Etter dialyse anbefales en suppleringsdose på 250 til 500 mg.

For barn med nedsatt nyrefunksjon, må levetiracetamdosen justeres basert på nyrefunksjon fordi levetiracetam clearance er relatert til nyrefunksjon. Denne anbefalingen er basert på en studie hos voksne pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

CLcr i ml/min/1,73 m² kan beregnes ut fra serumkreatininbestemmelse (mg/dl), for unge tenåringer, barn og spedbarn, ved hjelp av følgende formel (Schwartz formel):

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Høyde (cm)} \times \text{ks}}{\text{Serumkreatinin (mg/dl)}}$$

ks= 0,45 for terminfødte spedbarn opptil 1 år; ks= 0,55 for barn opptil 13 år og for jenter i ung alder;
ks= 0,7 for gutter i ung alder

Dosejustering for spedbarn, barn og unge pasienter som veier mindre enn 50 kg og som har nedsatt nyrefunksjon.

Gruppe	Kreatininclearance (ml/min/1,73 m ²)	Dose og hyppighet ⁽¹⁾	
		Spedbarn på 1 opptil 6 måneder	Spedbarn fra 6 til 23 måneder, barn og unge som veier mindre enn 50 kg
Normal	≥ 80	7 til 21 mg/kg (0,07 til 0,21 ml/kg) to ganger daglig	10 til 30 mg/kg (0,10 til 0,30 ml/kg) to ganger daglig
Mild	50-79	7 til 14 mg/kg (0,07 til 0,14 ml/kg) to ganger daglig	10 til 20 mg/kg (0,10 til 0,20 ml/kg) to ganger daglig
Moderat	30-49	3,5 til 10,5 mg/kg (0,035 til 0,105 ml/kg) to ganger daglig	5 til 15 mg/kg (0,05 til 0,15 ml/kg) to ganger daglig
Alvorlig	< 30	3,5 til 7 mg/kg (0,035 til 0,07 ml/kg) to ganger daglig	5 til 10 mg/kg (0,05 til 0,10 ml/kg) to ganger daglig
Pasienter med terminal nyresykdom som får dialyse	--	7 til 14 mg/kg (0,07 til 0,14 ml/kg) en gang daglig ^{(2) (4)}	10 til 20 mg/kg (0,10 til 0,20 ml/kg) en gang daglig ^{(3) (5)}

- (1) Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml mikstur bør brukes ved doser under 250 mg, ved doser som ikke er delbare med 250 mg, dvs. når doseringsanbefalingene ikke kan oppnås ved å ta flere tabletter, og til pasienter som ikke er i stand til å svelge tabletter.
- (2) Det anbefales en støtdose på 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) på første behandlingsdag med levetiracetam.
- (3) Det anbefales en støtdose på 15 mg/kg (0,15 ml/kg) på første behandlingsdag med levetiracetam.
- (4) Etter dialyse anbefales en suppleringsdose på 3,5 til 7 mg/kg (0,035 til 0,07 ml/kg).
- (5) Etter dialyse anbefales en suppleringsdose på 5 til 10 mg/kg (0,05 til 0,10 ml/kg).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon kan kreatininclearance underestimere den nedsatte nyrefunksjonen. Derfor anbefales en 50 % reduksjon av daglig vedlikeholdsdose når kreatininclearance er < 60 ml/min/1,73m².

Pediatrisk populasjon

Legen bør forskrive den mest hensiktsmessige farmasøytiske formuleringen, pakningen og styrken i forhold til alder, vekt og dose.

Tablettene er ikke egnet til bruk hos småbarn og barn under 6 års alder. Det er Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml mikstur som er den foretrukne forberedningsform til disse pasientene. I tillegg passer ikke tabletter i de styrkene som er tilgjengelig til oppstartbehandling hos barn som veier under 25 kg, de som ikke kan svelge tabletter eller til administrering av doser under 250 mg. I alle de overnevnte tilfellene bør Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml mikstur brukes.

Monoterapi

Sikkerhet og effekt av Levetiracetam ratiopharm hos barn og unge under 16 år som monoterapi behandling er ikke vist.

Det er ingen tilgjengelige data.

Ungdom (16 og 17 år) som veier 50 kg eller mer og som har partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering med nylig diagnostisert epilepsi

Se avsnittet ovenfor om *Voksne (≥ 18 år) og ungdom (12 til 17 år) som veier 50 kg eller mer.*

Tilleggsbehandling for spedbarn fra 6 til 23 måneder, barn (2 til 11 år) og unge (12 til 17 år) som veier mindre enn 50 kg

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml mikstur er den foretrukne beredningsform til bruk hos småbarn og barn under 6 års alder.

Til barn fra og med 6 år: Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml mikstur bør brukes ved doser under 250 mg, ved doser som ikke er delbare med 250 mg, dvs. når doseringsanbefalingene ikke kan oppnås ved å ta flere tabletter, og til pasienter som ikke er i stand til å svelge tabletter.

Den laveste dosen som gir effekt bør brukes for alle indikasjoner. Startdosen til barn eller ungdom på 25 kg bør være 250 mg to ganger daglig med en maksimal dose på 750 mg to ganger daglig.

Dose for barn på 50 kg eller mer er den samme som for voksne for alle indikasjoner.

Se avsnittet ovenfor om *Voksne (≥ 18 år) og ungdom (12 til 17 år) som veier 50 kg eller mer* for alle indikasjoner.

Tilleggsbehandling for spedbarn i alder fra 1 måned opptil 6 måneder

Mikstur er legemiddelformen som skal brukes til spedbarn.

Administrasjonsmåte

De filmdrasjerte tablettene må tas oralt, svelges med en tilstrekkelig mengde væske og kan tas med eller uten mat. Etter oral administrering vil det kunne kjønn en bitter smak av levetiracetam. Den daglige dosen fordeles på to like doser.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller andre pyrrolidonderivater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt nyrefunksjon

Ved administrering av levetiracetam til pasienter med nedsatt nyrefunksjon kan det være behov for dosejustering. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, anbefales en vurdering av nyrefunksjonen før valg av dose (se pkt. 4.2).

Akutt nyreskade

Bruk av levetiracetam har i svært sjeldne tilfeller vært forbundet med akutt nyreskade, der tiden til det har oppstått har vært fra noen få dager til flere måneder.

Blodcelletelling

Sjeldne tilfeller av nedsatt blodcelletall (nøytropeni, agranulocytose, leukopeni, trombocytopeni og pancytopeni) er beskrevet i forbindelse med administrering av levetiracetam, vanligvis i begynnelsen av behandlingen. Fullstendig blodcelletelling anbefales hos pasienter som opplever betydelig svekkelse, feber, gjentatte infeksjoner eller koagulasjonsforstyrrelser (pkt. 4.8).

Selv mord

Selv mord, selvmordsforsøk, selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd er rapportert hos pasienter behandlet med antiepileptika (inkludert levetiracetam). En metaanalyse av randomiserte placebokontrollerte studier med antiepileptiske legemidler har vist en liten økning i risiko for selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd. Mekanismen for denne risikoen er ikke kjent.

Pasienter bør derfor overvåkes for tegn på depresjon og/eller selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd og nødvendig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende for pasienter) bør rådes til å søke medisinsk hjelp dersom det oppstår tegn på depresjon og/eller selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd.

Unormal og aggressiv atferd

Levetiracetam kan forårsake psykotiske symptomer og atferdsforstyrrelser, inkludert irritabilitet og aggressivitet. Pasienter som behandles med levetiracetam bør overvåkes for utvikling av psykiatriske tegn som tyder på viktige endringer i sinnsstemning og/eller personlighet. Dersom det legges merke til slik atferd, bør tilpasning av behandlingen eller gradvis seponering vurderes. Hvis seponering av behandlingen vurderes, se pkt. 4.2.

Forverring av anfall

Som med andre typer antiepileptiske legemidler kan levetiracetam i sjeldne tilfeller forverre anfallenes hyppighet eller alvorlighetsgrad. Denne paradoksale effekten ble stort sett rapportert i løpet av den første måneden etter oppstart av levetiracetam eller økning av dosen, og var reversibel ved seponering av legemidlet eller dosereduksjon. Pasientene bør rådes til å konsultere lege umiddelbart dersom epilepsien forverres.

Mangel på effekt eller forverring av anfall har for eksempel blitt rapportert hos pasienter med epilepsi som er forbundet med mutasjoner i SCN8A (alfa-subenhet 8 i spenningsstyrte natriumkanaler).

Forlengelse av QT-intervall i elektrokardiogram

Sjeldne tilfeller av forlenget QT-intervall i EKG er observert under overvåking etter markedsføring. Levetiracetam bør brukes med forsiktighet hos pasienter med forlenget QTc-intervall, hos pasienter som samtidig behandles med legemidler som påvirker QTc-intervallet og hos pasienter med relevant eksisterende hjertesykdom eller elektrolyttforstyrrelser.

Pediatrisk populasjon

Tablettformuleringen er ikke tilpasset bruk hos spedbarn og barn under 6 år.

Tilgjengelige data for barn tyder ikke på påvirkning på vekst og pubertet. Langvarige effekter på læring, intelligens, vekst, endokrin funksjon, pubertet og fertilitetspotensial hos barn er imidlertid fortsatt ukjent.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Antiepileptiske legemidler

Data fra kliniske studier før markedsføring med voksne tyder på at levetiracetam ikke påvirker serumkonsentrasjon av eksisterende antiepileptika (fenytoin, karbamazepin, valproat, fenobarbital, lamotrigin, gabapentin og primidon) og at disse antiepileptika ikke påvirker levetiracetams farmakokinetikk.

Som hos voksne er det ingen tegn på klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner hos pediatriske pasienter som får opptil 60 mg/kg/dag levetiracetam

En retrospektiv vurdering av farmakokinetiske interaksjoner hos barn og unge med epilepsi (4 til 17 år) bekreftet at tilleggsterapi med oral administrering av levetiracetam ikke påvirker "steady-state" serumkonsentrasjoner av samtidig administrert karbamazepin og valproat. Data tydet imidlertid på en 20 % høyere levetiracetam clearance hos barn som tar enzyminduserende antiepileptiske legemidler. Dosejustering er ikke nødvendig.

Probenecid

Det er vist at Probenecid (500 mg fire ganger daglig), en forbindelse som blokkerer den tubulære sekresjon i nyrene, hemmer renal utskillelse av den primære metabolitten, men ikke av levetiracetam. Konsentrasjonen av denne metabolitten holder seg likevel lav.

Metotreksat

Det er rapportert at samtidig administrering av levetiracetam og metotreksat reduserer clearance av metotreksat, noe som fører til økt/forlenget konsentrasjon av metotreksat i blodet, til potensielt toksiske nivåer. Blodkonsentrasjonene av metotreksat og levetiracetam bør overvåkes nøye hos pasienter som får samtidig behandling med disse to legemidlene.

Orale antikonseptiva og andre farmakokinetiske interaksjoner

Levetiracetam 1000 mg daglig påvirker ikke farmakokinetikken til orale antikonseptiva (etinyløstradiol og levonorgestrel). Endokrine parametre (luteiniserende hormon og progesteron) ble ikke endret. Levetiracetam 2000 mg daglig påvirker ikke farmakokinetikken til digoksin og warfarin. Protrombintider ble ikke endret. Samtidig inntak av digoksin, orale antikonseptiva og warfarin påvirker ikke levetiracetams farmakokinetikk.

Laksantia

Det er rapportert enkelttilfeller av nedsatt effekt av levetiracetam når det osmotisk virkende lakserende midlet makrogol er gitt samtidig med oralt levetiracetam. Makrogol bør derfor ikke tas oralt i én time før og én time etter inntak av levetiracetam.

Mat og alkohol

Absorpsjonsgraden av levetiracetam ble ikke endret av mat, men absorpsjonshastigheten ble noe redusert.

Det foreligger ikke data vedrørende interaksjon mellom levetiracetam og alkohol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Råd fra spesialist bør gis til fertile kvinner. Behandling med levetiracetam bør revurderes når en kvinne planlegger å bli gravid. Som med alle antiepileptika, skal plutselig seponering av levetiracetam unngås, da dette kan føre til gjennombruddsanfall som kan få alvorlige konsekvenser for kvinnen og det ufødte barnet. Monoterapi bør foretrekkes så sant det er mulig, fordi behandling med flere antiepileptika kan være forbundet med høyere risiko for medfødte misdannelser enn monoterapi, avhengig av de aktuelle antiepileptika.

Graviditet

En stor mengde data innhentet etter markedsføring for kvinner som ble eksponert for levetiracetam monoterapi (flere enn 1800, og hos flere enn 1500 av disse skjedde eksponeringen i løpet av første trimester) tyder ikke på økt risiko for større medfødte misdannelser. Det er bare begrensede holdepunkter tilgjengelig vedrørende nevrologisk utvikling hos barn som har vært eksponert for monoterapi med levetiracetam *in utero*. Aktuelle epidemiologiske studier (hos omkring 100 barn) viser imidlertid ikke økt risiko for nevrologiske utviklingsforstyrrelser eller -forsinkelser.

Levetiracetam kan brukes under graviditet, hvis det etter nøye vurdering er ansett for å være klinisk nødvendig. I et slikt tilfelle anbefales den laveste effektive dosen.

Fysiologiske forandringer under svangerskapet kan påvirke konsentrasjonen av levetiracetam. Det er observert redusert plasmakonsentrasjon av levetiracetam under graviditet. Denne reduksjonen er mer uttalt under tredje trimester (inntil 60 % av baselinekonsentrasjon før graviditet). Gravide kvinner som behandles med levetiracetam må sikres riktig klinisk behandling.

Amming

Levetiracetam utskilles i brystmelk hos mennesker. Amming anbefales derfor ikke. Men hvis levetiracetambehandling er nødvendig under amming, bør nytte/risiko av behandlingen veies opp mot betydningen av ammingen.

Fertilitet

Det ble ikke sett noen påvirkning på fertilitet i dyrestudier (se pkt. 5.3). Det finnes ingen kliniske data og risikoen for mennesker er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Levetiracetam har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. På grunn av mulige forskjeller i individuell følsomhet kan noen pasienter oppleve søvnighet eller andre symptomer relatert til sentralnervesystemet, spesielt i begynnelsen av behandlingen eller etter doseøkning. Forsiktighet anbefales derfor hos disse pasientene ved utføring av krevende oppgaver,

f.eks. bilkjøring eller betjening av maskiner. Pasienter rådes til ikke å kjøre eller bruke maskiner før det er fastslått at deres evne til å utføre slike aktiviteter ikke blir påvirket.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De hyppigst rapporterte bivirkningene var nasofaryngitt, somnolens, hodepine, fatigue og svimmelhet. Bivirkningsprofilen som er presentert nedenfor er basert på analysen av sammenslåtte data fra placebokontrollerte kliniske studier for alle indikasjoner som er undersøkt, med totalt 3416 pasienter som ble behandlet med levetiracetam. Disse dataene er supplert med data fra bruk av levetiracetam i tilsvarende åpne, forlengede studier, i tillegg til erfaring etter markedsføring. Sikkerhetsprofilen for levetiracetam er generelt lik for ulike aldersgrupper (voksne og pediatriske pasienter) og for de ulike godkjente epilepsiindikasjonene.

Bivirkninger i tabellform

Bivirkninger rapportert i kliniske studier (voksne, unge, barn og spedbarn > 1 måned) og fra erfaring etter markedsføring er oppført i følgende tabell etter organklassesystem og frekvens. Bivirkningene er presentert etter synkende alvorlighetsgrad, og frekvensen er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10,000$ til $< 1/1,000$) og svært sjeldne ($< 1/10,000$).

<u>MedDRA</u> <u>organsystem</u>	<u>Frekvenskategori</u>				
	<u>Svært vanlige</u>	<u>Vanlige</u>	<u>Mindre vanlige</u>	<u>Sjeldne</u>	<u>Svært sjeldne</u>
<u>Infeksjoner og parasittære sykdommer</u>	Nasofaryngitt			Infeksjon	
<u>Sykdommer i blod og lymfatisk system</u>			Trombocytopeni, leukopeni	Pancytopeni ¹ , nøytropeni, agranulocytose	
<u>Forstyrrelser i immunsystemet</u>				Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), overfølsomhet (inkludert angioødem og anafylaksi)	
<u>Stoffskiftet- og ernæringsbetingede sykdommer</u>		Anoreksi	Vekttap ⁽¹⁾ , vektøkning	Hyponatremi	
<u>Psykiske lidelser</u>		Depresjon, fiendtlighet/aggresjon, angst, søvnløshet, nervøsitet/irritabilitet	Selvmoordsforsøk, selvmordstanker, psykotisk lidelse, unormal atferd, hallusinasjoner,	Gjennomført selvmord, personlighetsforstyrrelse, unormal tankegang, delirium	Tvangslidelse**

<u>MedDRA organsystem</u>	<u>Frekvenskategori</u>				
	<u>Svært vanlige</u>	<u>Vanlige</u>	<u>Mindre vanlige</u>	<u>Sjeldne</u>	<u>Svært sjeldne</u>
			sinne, forvirringstilstand, panikkanfall, emosjonell labilitet/humørs vingninger, agitasjon		
<u>Nevrologiske sykdommer</u>	Somnolens, hodepine	Krampe, balanseforstyrrelse, svimmelhet, letargi, tremor	Amnesi, svekket hukommelse, unormal koordinasjon/ataksi, parestesi, konsentrasjonssvikt	Choreoathetosis, dyskinesi, hyperkinesi, forstyrrelser i gange, encefalopati, forverring av anfall, malignt nevroleptikasyndrom*	
<u>Øyesykdommer</u>			Diplopi, uklart syn		
<u>Sykdommer i øre og labyrint</u>		Vertigo			
<u>Hjertesykdommer</u>				Forlenget QT i elektrokardiogram	
<u>Sykdommer i respirasjonsorganer , thorax og mediastinum</u>		Hoste			
<u>Gastrointestinale sykdommer</u>		Buksmerter, diaré, dyspepsi, oppkast, kvalme		Pankreatitt	
<u>Sykdommer i lever og galleveier</u>			Unormale leverfunksjonstester	Leversvikt, hepatitt	
<u>Sykdommer i nyre og urinveier</u>				Akutt nyreskade	
<u>Hud- og underhudssykdommer</u>		Utslett	Alopesi, eksem, kløe	Toksisk epidermal nekrolyse , Stevens- Johnsons syndrom, erythema multiforme	
<u>Sykdommer i muskler, bindevev og</u>			Muskelsvakhet, myalgi	Rabdomyolyse og økt kreatin- fosfokinase i blodet*	

<u>MedDRA</u> <u>organsystem</u>	<u>Frekvenskategori</u>				
	<u>Svært vanlige</u>	<u>Vanlige</u>	<u>Mindre vanlige</u>	<u>Sjeldne</u>	<u>Svært sjeldne</u>
<u>skjelett</u>					
<u>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</u>		Asteni/fatigue			
<u>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</u>			Skade		

* Prevalensen er signifikant høyere hos japanske pasienter enn hos ikke-japanske pasienter.

** Svært sjeldne tilfeller av utvikling av tvangslidelser (OCD) hos pasienter med underliggende historikk med OCD eller psykiatriske sykdommer er sett etter markedsføring.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Risikoen for anoreksi er høyere når levetiracetam gis samtidig med topiramet.

I flere tilfeller av alopeci ble det sett bedring når levetiracetam ble seponert.

Beinmargssuppresjon ble funnet i noen av tilfellene av pancytopeni.

Tilfeller av encefalopati oppsto vanligvis i begynnelsen av behandlingen (fra få dager til noen få måneder) og var reversible etter seponering av behandling.

Pediatrisk populasjon

Hos pasienter i alderen 1 måned opptil 4 år har totalt 190 pasienter fått behandling med levetiracetam i placebokontrollerte og åpne, forlengede studier. Seksti av disse pasientene ble behandlet med levetiracetam i placebokontrollerte studier. Hos pasienter i alderen 4-16 år har totalt 645 pasienter fått behandling med levetiracetam i placebokontrollerte og åpne, forlengede studier. 233 av disse pasientene ble behandlet med levetiracetam i placebokontrollerte studier. I begge disse aldersgruppene av barn er data supplert med erfaring fra bruk av levetiracetam etter markedsføring.

I tillegg har 101 spedbarn yngre enn 12 måneder blitt eksponert i en sikkerhetsstudie etter markedsføring. Det er ikke gjort noen nye funn vedrørende sikkerheten av levetiracetam hos spedbarn yngre enn 12 måneder med epilepsi.

Bivirkningsprofilen for levetiracetam er generelt lik for de ulike aldersgruppene og for de ulike godkjente epilepsiindikasjonene. Sikkerhetsresultatene for pediatriske pasienter i placebokontrollerte kliniske studier var i samsvar med sikkerhetsprofilen for levetiracetam hos voksne, bortsett fra bivirkninger knyttet til atferd og psykiatriske lidelser, som forekom hyppigere hos barn enn hos voksne. Hos barn og ungdom i alderen 4-16 år, ble oppkast (svært vanlig, 11,2 %), agitasjon (vanlig, 3,4 %), humørsvingninger (vanlig, 2,1 %), emosjonell labilitet (vanlig, 1,7 %), aggresjon (vanlig, 8,2 %), unormal atferd (vanlig, 5,6 %), og letargi (vanlig, 3,9 %) hyppigere rapportert enn i andre aldersgrupper eller for den samlede sikkerhetsprofilen. Hos spedbarn og barn i alderen 1 måned opptil

4 år ble irritabilitet (svært vanlig, 11,7 %) og unormal koordinasjon (vanlig, 3,3 %) hyppigere rapportert enn i andre aldersgrupper eller for den samlede sikkerhetsprofilen.

I en dobbeltblind placebokontrollert pediatrik sikkerhetsstudie med “non-inferiority”-design ble kognitive og neuropsykologiske effekter av levetiracetam vurdert hos barn i alderen 4 til 16 år med partielle anfall. Det ble konkludert at levetiracetam ikke var forskjellig (“non inferior”) fra placebo med hensyn til endring fra baseline av Leiter-R Attention og Memory, Memory Screen Composite score i per protokoll- populasjonen. Resultater relatert til adferd og emosjonell funksjon tydet på en forverring hos pasienter behandlet med levetiracetam med hensyn til aggressiv adferd, målt på en standardisert og systematisk måte ved bruk av et validert instrument (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Men personer som tok levetiracetam i den langvarige åpne oppfølgingsstudien opplevde i gjennomsnitt ikke en forverring i sin adferdsmessige og emosjonelle funksjon, spesielt var mål på aggressiv adferd ikke forverret fra baseline.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Somnolens, agitasjon, aggresjon, nedsatt bevissthetsnivå, respirasjonsdepresjon og koma ble observert ved overdosering med levetiracetam.

Behandling av overdosering

Etter en akutt overdose kan magen tømmes ved mageskylling eller ved å indusere brekninger. Det finnes ikke noe spesifikt antidot for levetiracetam. Behandling av en overdosering vil være symptomatisk og kan omfatte hemodialyse. Dialysens ekstraksjonseffekt er 60 % for levetiracetam og 74 % for den primære metabolitten.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antiepileptika, diverse antiepileptika, ATC kode: N03AX14.

Virkestoffet levetiracetam er et pyrrolidonderivat (S-enantiomer av α -etyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamid) som ikke er kjemisk beslektet med eksisterende antiepileptika.

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen for levetiracetam er enda ikke fullstendig klarlagt. *In vitro* og *in vivo* eksperimenter tyder på at levetiracetam ikke endrer basale cellekarakteristika og normal neurotransmisjon.

In vitro-studier viser at levetiracetam påvirker intraneuronale Ca^{2+} -nivåer ved delvis hemming av N-type Ca^{2+} -strømmer og ved å redusere frisetting av Ca^{2+} fra intraneuronale lagre. I tillegg reverserer det delvis reduksjonene i GABA- og glysinstyrte strømmer induert av sink og β -karboliner. Videre er det vist i *in vitro*-studier at levetiracetam bindes til et spesifikt sted i hjernevev hos gnagere. Dette bindingsstedet er det synaptiske vesikkelprotein 2A, som antas å være involvert i vesikkelfusjon og eksocytose av neurotransmittere. I en audiogen epilepsimodell hos mus viser levetiracetam og beslektede analoger en rangordnet affinitet for binding til det synaptiske vesikkelprotein 2A som korrelerer med potensen av deres antiepileptiske beskyttelse. Dette funnet antyder at interaksjonen

mellem levetiracetam og det synaptiske vesikkelproteinet 2A ser ut til å medvirke til den antiepileptiske virkningsmekanismen av legemidlet.

Farmakodynamiske effekter

Levetiracetam gir anfallsbeskyttelse i en lang rekke dyremodeller med partielle og primære generaliserte anfall uten å ha en pro-konvulsiv virkning. Den primære metabolitten er inaktiv. Hos mennesker har en virkning ved både partielle og generaliserte epileptiske tilstander (epileptiform utladning / fotoparoksysmal respons) bekreftet den bredspektrede farmakologiske profilen til levetiracetam.

Klinisk effekt og sikkerhet

Tilleggsbehandling ved behandling av partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering hos voksne, unge, barn og spedbarn fra og med 1 måned med epilepsi.

Hos voksne ble effekten av levetiracetam vist i 3 dobbeltblinde, placebokontrollerte studier med 1000 mg, 2000 mg eller 3000 mg/dag fordelt på 2 doser, med en behandlingsvarighet på opptil 18 uker. I en samlet analyse var prosentandel av pasienter som oppnådde 50 % eller mer i reduksjon fra baseline av frekvens for partielle anfall per uke ved stabil dosering (12/14 uker) henholdsvis 27,7 %, 31,6 % og 41,3 % av pasientene som fikk henholdsvis 1000, 2000 eller 3000 mg levetiracetam, og 12,6 % av pasientene som fikk placebo.

Pediatrisk populasjon

Hos pediatriske pasienter (4-16 år) ble effekten av levetiracetam vist i en dobbeltblind, placebokontrollert studie med 198 pasienter som hadde en behandlingsvarighet på 14 uker. I denne studien fikk pasientene levetiracetam som en fast dose på 60 mg/kg/dag (dosering to ganger daglig). 44,6 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam og 19,6 % av pasientene som fikk placebo hadde en 50 % eller mer reduksjon fra baseline i frekvens av anfall av partiell type per uke. Med fortsatt langtidsbehandling var 11,4 % av pasientene anfallsfrie i minst 6 måneder, og 7,2 % var anfallsfrie i minst 1 år.

Hos pediatriske pasienter (1 måned opptil 4 år) ble effekten av levetiracetam vist i en dobbeltblind, placebokontrollert studie med 116 pasienter og med en behandlingsvarighet på 5 dager. I denne studien ble pasientene forskrevet en daglig dose på 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg eller 50 mg/kg mikstur, basert på deres titreringsskjema ut fra alder. I studien ble det brukt en dose på 20 mg/kg/dag titrert til 40 mg/kg/dag til spedbarn fra 1 måned opptil 6 måneder og en dose på 25 mg/kg/dag titrert opptil 50 mg/kg/dag til spedbarn og barn fra 6 måneder opptil 4 år. Den totale daglige dosen ble administrert to ganger daglig.

Det primære endepunktet for effekt var responsrate (prosentandel av pasienter med ≥ 50 % reduksjon fra baseline i gjennomsnittlig daglig frekvens av partielle anfall), vurdert av en blindet sentral leser ved bruk av et 48-timers video-EEG. Effektanalysen besto av 109 pasienter som hadde minst 24-timers video-EEG fra både baseline- og evalueringsperiodene. 43,6 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam og 19,6 % av pasientene som fikk placebo ble vurdert som respondere. Resultatene er konsistente på tvers av aldersgruppene. Med fortsatt langtidsbehandling var 8,6 % av pasientene anfallsfrie i minst 6 måneder og 7,8 % var anfallsfrie i minst 1 år.

35 spedbarn yngre enn 1 år med partielle epileptiske anfall er eksponert i placebokontrollerte kliniske studier der bare 13 var < 6 måneder.

Monoterapi ved behandling av partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering hos pasienter fra 16 år med nylig diagnostisert epilepsi.

:

Effekten av levetiracetam som monoterapi ble vist i en dobbeltblind, parallellgruppe-, “non-inferiority” sammenligning med karbamazepin i en kontrollert frisettingsformulering (CR) hos 576 pasienter på 16 år eller eldre med nylig diagnostisert epilepsi. Pasientene måtte ha uprovoserte partielle anfall eller bare generaliserte tonisk-kloniske anfall. Pasientene ble randomisert til

karbamazepin CR 400–1200 mg/dag eller levetiracetam 1000–3000 mg/dag, og varigheten av behandlingen var på opptil 121 uker avhengig av responsen.

Seks måneder med anfallsfrihet ble oppnådd hos 73,0 % av levetiracetam-behandlede pasienter og 72,8 % av karbamazepin CR-behandlede pasienter. Den justerte absolutte forskjellen mellom behandlingene var 0,2 % (95 % KI: -7,8 8,2). Mer enn halvparten av pasientene var anfallsfrie i 12 måneder (56,6 % og 58,5 % av pasientene på henholdsvis levetiracetam og karbamazepin CR). I en studie som gjenspeilet klinisk praksis kunne samtidig bruk av antiepileptika seponeres hos et begrenset antall pasienter som responderte på tilleggsbehandling med levetiracetam (36 av 69 voksne pasienter).

Tilleggsbehandling ved behandling av myoklone anfall hos voksne og unge fra og med 12 år med juvenil myoklon epilepsi.

Effekten av levetiracetam ble vist i en dobbeltblind, placebokontrollert studie over 16 uker hos pasienter på 12 år eller eldre med idiopatisk generalisert epilepsi med myoklone anfall i ulike syndromer. De fleste av pasientene hadde juvenil myoklon epilepsi.

I denne studien var levetiracetamdosen 3000 mg/dag, fordelt på 2 doser.

58,3 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam og 23,3 % av pasientene som fikk placebo fikk minst 50 % reduksjon i antall dager med myoklone anfall per uke. Med fortsatt langvarig behandling var 28,6 % av pasientene uten myoklone anfall i minst 6 måneder, og 21,0 % var uten myoklone anfall i minst 1 år.

Tilleggsbehandling ved behandling av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall hos voksne og unge fra og med 12 år med idiopatisk generalisert epilepsi.

Effekten av levetiracetam ble vist i en dobbeltblind placebokontrollert studie over 24 uker hos voksne, unge og et begrenset antall barn med idiopatisk generalisert epilepsi med primære generaliserte tonisk-kloniske anfall (PGTC) i ulike syndromer (juvenil myoklon epilepsi, juvenil absens-epilepsi, absens-epilepsi i barnealder, eller epilepsi med Grand Mal-anfall ved oppvåkning). I denne studien var dosen med levetiracetam 3000 mg/dag for voksne og unge eller 60 mg/kg/dag for barn fordelt på 2 doser. 72,2 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam og 45,2 % av pasientene som fikk placebo fikk en 50 % eller mer reduksjon i frekvens av PGTC anfall per uke. Med fortsatt langvarig behandling var 47,4 % av pasientene uten tonisk-kloniske anfall i minst 6 måneder, og 31,5 % var uten tonisk-kloniske anfall i minst 1 år.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Levetiracetam er en lett oppløselig og permeabel forbindelse. Den farmakokinetiske profilen er lineær med liten intra- og inter-individ variasjon. Det er ingen endringer i clearance etter gjentatt dosering. Det er ikke holdepunkter for noen relevant kjønns-, rase- eller døgnvariasjon. Den farmakokinetiske profilen er sammenlignbar hos friske frivillige forsøkspersoner og hos pasienter med epilepsi.

På grunn av en fullstendig og lineær absorpsjon kan plasmanivåer forutsies ut fra oral dose av levetiracetam uttrykt som mg/kg kroppsvekt. Det er derfor ikke behov for monitorering av plasmakonsentrasjonen av levetiracetam.

En signifikant korrelasjon mellom spytt- og plasmakonsentrasjoner er sett hos voksne og barn (forholdet spytt-/plasmakonsentrasjoner varierte fra 1 til 1,7 for den orale tabletten og etter 4 timer etter dosen for den orale oppløsningen).

Voksne og unge

Absorpsjon

Levetiracetam absorberes raskt etter oral administrasjon. Absolutt oral biotilgjengelighet er nesten 100 %.

Maksimale plasmakonsentrasjoner (C_{max}) oppnås 1,3 timer etter dosering. Steady-state oppnås etter

to dager med dosering to ganger daglig.

Maksimal konsentrasjoner (C_{max}) er normalt 31 og 43 µg/ml etter henholdsvis en enkelt 1,000 mg dose og gjentatt dosering med 1,000 mg to ganger daglig.

Absorpsjonsgraden er uavhengig av dose og endres ikke av matinntak.

Distribusjon

Det foreligger ikke data om vevs-distribusjon hos mennesker.

Verken levetiracetam eller den primære metabolitten er signifikant bundet til plasmaproteiner (< 10 %). Distribusjonsvolumet for levetiracetam er ca. 0,5 til 0,7 l/kg, en verdi nær det totale volumet av kroppsvæske.

Biotransformasjon

Levetiracetam metaboliseres ikke i uttalt grad hos mennesker. Den viktigste metabolismeveien (24 % av dosen) er en enzymatisk hydrolyse av acetamidgruppen. Dannelse av den primære metabolitten, ucb L057, støttes ikke av levercytokrom P450-isoformer. Hydrolyse av acetamidgruppen var målbar i en lang rekke vev, inkludert blodceller. Metabolitten ucb L057 er farmakologisk inaktiv.

To mindre metabolitter ble også identifisert. En ble dannet ved hydroksylering av pyrrolidonringen (1,6 % av dosen), den andre ved åpning av pyrrolidonringen (0,9 % av dosen).

Andre uidentifiserte komponenter utgjorde bare 0,6 % av dosen.

Ingen enantiomerisk interkonversjon ble påvist *in vivo* verken av levetiracetam eller den primære metabolitten.

In vitro er det vist at levetiracetam og dets primære metabolitt ikke hemmer de viktigste cytokrom P 450 isoformene (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 1A2) i human lever, glukuronyltransferase (UGT1A1 og UGT1A6) og epoksid hydroksylaseaktiviteter. Levetiracetam påvirker heller ikke *in vitro* glukuronidering av valproinsyre.

I humane hepatocyttkulturer hadde levetiracetam liten eller ingen effekt på CYP1A2, SULT1E1 eller UGT1A1. Levetiracetam forårsaket en svak induksjon av CYP2B6 og CYP3A4. *In vitro* data og *in vivo* interaksjonsdata for orale antikonseptiva, digoksin og warfarin tyder på at det ikke kan forventes noen signifikant enzyminduksjon *in vivo*. Interaksjon mellom levetiracetam og andre legemidler, eller *vice versa*, er derfor ikke sannsynlig.

Eliminasjon

Halveringstiden i plasma hos voksne var 7 ± 1 timer og varierte ikke verken med dose, administrasjonsmåte eller gjentatt administrasjon. Totalclearance var gjennomsnittlig 0,96 ml/min/kg.

Utskillelse skjer hovedsakelig via urin, dette utgjør gjennomsnittlig 95 % av dosen (ca. 93 % av dosen ble utskilt innen 48 timer). Utskillelse via fæces utgjør bare 0,3 % av dosen.

Kumulativ urinutskillelse av levetiracetam og dets primære metabolitt utgjorde henholdsvis 66 % og 24 % av dosen i løpet av de første 48 timene

Renal clearance av levetiracetam og ucb L057 er henholdsvis 0,6 og 4,2 ml/min/kg og indikerer at levetiracetam utskilles ved glomerulær filtrasjon med påfølgende tubulær reabsorpsjon og at den primære metabolitten også utskilles ved aktiv tubulær sekresjon i tillegg til glomerulær filtrasjon. Eliminering av levetiracetam er korrelert til kreatininclearance.

Eldre

Hos eldre er halveringstiden økt med ca. 40 % (10 til 11 timer). Dette er relatert til reduksjon i nyrefunksjon i denne populasjonen.

Nedsatt nyrefunksjon

Tilsynelatende totalclearance av både levetiracetam og dets primære metabolitt er korrelert til kreatininclearance. Det anbefales derfor å justere den daglige vedlikeholdsdosen av levetiracetam hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, basert på kreatininclearance, (se pkt. 4.2).

I anurisk terminal fase av nyresykdom hos voksne personer var halveringstiden i interdialytiske og intradialytiske perioder henholdsvis ca. 25 og 3,1 timer.

Den fraksjonelle elimineringen av levetiracetam i løpet av en normal 4-timers dialyse var 51 %.

Nedsatt leverfunksjon

Hos personer med mild og moderat nedsatt leverfunksjon var det ingen relevant endring i levetiracetam clearance. Hos de fleste personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon var clearance av levetiracetam redusert med mer enn 50 % på grunn av en samtidig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

Barn (4 til 12 år)

Etter inntak av én enkelt oral dose (20 mg/kg) til barn med epilepsi (6 til 12 år), var halveringstiden av levetiracetam 6,0 timer. Tilsynelatende clearance justert for kroppsvekt var ca. 30 % høyere enn hos voksne med epilepsi.

Etter inntak av gjentatt oral dosering (20 til 60 mg/kg/dag) til barn med epilepsi (4 til 12 år), ble levetiracetam raskt absorbert. Maksimal plasmakonsentrasjon ble observert 0,5 til 1,0 time etter dosering. Lineære og doseproporsjonale økninger ble sett for maksimale plasmakonsentrasjoner og areal under kurven. Eliminasjonshalveringstiden var ca. 5 timer. Tilsynelatende totalclearance var 1,1 ml/min/kg.

Spedbarn og barn (1 måned til 4 år)

Etter inntak av én enkeltdose (20 mg/kg) av en 100 mg/ml mikstur til barn med epilepsi (1 måned til 4 år), ble levetiracetam raskt absorbert og maksimal plasmakonsentrasjon ble sett ca. 1 time etter dosering. De farmakokinetiske resultatene indikerte at halveringstiden var kortere (5,3 t) enn for voksne (7,2 t) og tilsynelatende clearance var raskere (1,5 ml/min/kg) enn for voksne (0,96 ml/min/kg).

I analyser av populasjonsfarmakokinetikk utført for pasienter i alderen fra 1 måned til 16 år var kroppsvekt signifikant korrelert til tilsynelatende clearance (clearance økte med økende kroppsvekt) og tilsynelatende distribusjonsvolum. Alder påvirket også begge parametre. Denne effekten var uttalt for de yngste spebarna, og avtok med økende alder, til den ble neglisjerbar omtrent ved 4 års alder.

I begge analysene av populasjonsfarmakokinetikk var det en ca. 20 % økning av tilsynelatende clearance av levetiracetam når det ble gitt samtidig med et enzyminduserende antiepileptikum.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet og karsinogent potensial.

Bivirkninger som ikke var observert i kliniske studier men sett i rotte og i mindre grad hos mus ved eksponeringsnivåer som tilsvarer eksponeringsnivåer hos menneske og med mulig relevans for klinisk bruk var leverforandringer som indikerer en adaptiv respons som vektøkning og centrilobulær hypertrofi, fettinfiltrasjon og forhøyede leverenzymmer i plasma.

Ingen bivirkninger på fertilitet eller reproduksjonsevne ble observert hos hannrotter eller hunnrotter ved doser på opptil 1800 mg/kg/dag (x 6 maksimal anbefalte dose til mennesker ("MRHD")) på basis av mg/m² eller eksponering) hos foreldre og F1 generasjonen.

To studier av embryo-føtal utvikling ("EFD") ble utført hos rotter med doser på 400, 1200 og 3600 mg/kg/dag. Ved 3600 mg/kg/dag var det, i bare en av de 2 EFD-studiene, en liten nedgang i fostervekt assosiert med en marginal økning i skjelettforandringer/mindre anomalier. Det var ingen effekt på embryomortalitet og ingen økt insidens av misdannelser. NOAEL ("No Observed Adverse Effect Level") var 3600 mg/kg/dag for drektige hunnrotter (x 12 maksimalt anbefalt dose til mennesker ("MRHD") på basis av mg/m²) og 1200 mg/kg/dag for fostre.

Fire studier av embryo-føtal utvikling ble utført hos kanin med doser på 200, 600, 800, 1200 og 1800 mg/kg/dag. Dosenivået på 1800 mg/kg/dag induerte en markert toksisitet hos morydyrene og en reduksjon i fostervekt assosiert med økt insidens av fostre med kardiovaskulære-/skjelettanomalier. NOAEL var < 200 mg/kg/dag for morydyrene og 200 mg/kg/dag for fostrene (tilsvarende maksimalt anbefalt dose til mennesker ("MRHD") på basis av mg/m²).

En studie av peri- og post-natal utvikling ble utført hos rotter med levetiracetam doser på 70, 350 og 1800 mg/kg/dag. NOAEL var ≥ 1800 mg/kg/dag for F0 hunnene, og for overlevelse, vekst og utvikling av F1-avkommet opptil avvenning (x 6 maksimal anbefalt dose til mennesker ("MRHD") på basis av mg/m²).

Neonatale og juvenile dyrestudier hos rotte og hund viste at det ikke ble sett noen bivirkninger i noen av standard endepunktene for utvikling eller modning ved doser opptil 1800 mg/kg/dag (x 6 – 17 maksimal anbefalt dose til mennesker ("MRHD") på basis av mg/m²).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Macrogol 6000
Koloidal vannfri silika
Krysspovidon A
Cellulosepulver
Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Levetiracetam ratiopharm 250 mg filmdrasjerte tabletter

Poly(vinylalkohol), titandioksid (E 171), makrogol, talkum, blått indigo karminaluminium lake (E 132)

Levetiracetam ratiopharm 500 mg filmdrasjerte tabletter

Hypromellose (E 464), mikrokrySTALLinsk cellulose (E 460), makrogol 40 stearat type I, titandioksid, anatase (E 171), gult jernoksid (E 172)

Levetiracetam ratiopharm 750 mg filmdrasjerte tabletter

Hypromellose (E 464), mikrokrySTALLinsk cellulose (E 460), makrogol 40 stearat type I, titandioksid, anatase (E 171), gult jernoksid (E 172), rødt jernoksid (E 172)

Levetiracetam ratiopharm 1000 mg filmdrasjerte tabletter

Hypromellose (E 464), mikrokrySTALLinsk cellulose (E 460), makrogol 40 stearat type I, titandioksid (E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

36 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/Aluminium blister pakninger.

Levetiracetam ratiopharm 250 mg filmdrasjerte tabletter

Pakninger som inneholder 20, 30, 50, 60 eller 100 filmdrasjerte tabletter eller multipakninger som inneholder 200 (2 pakninger med 100) filmdrasjerte tabletter.

Levetiracetam ratiopharm 500 mg filmdrasjerte tabletter

Pakninger som inneholder 10, 20, 30, 50, 60 eller 100 filmdrasjerte tabletter eller multipakninger som inneholder 120 (2 pakninger med 60) eller 200 (2 pakninger med 100) filmdrasjerte tabletter.

Levetiracetam ratiopharm 750 mg filmdrasjerte tabletter

Pakninger som inneholder 20, 30, 50, 60, 80 eller 100 filmdrasjerte tabletter eller multipakninger som inneholder 200 (2 pakninger med 100) filmdrasjerte tabletter.

Levetiracetam ratiopharm 1000 mg filmdrasjerte tabletter

Pakninger som inneholder 10, 20, 30, 50, 60 eller 100 filmdrasjerte tabletter eller multipakninger som inneholder 200 (2 pakninger med 100) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland
info@ratiopharm.de

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Levetiracetam ratiopharm 250 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/11/702/004

EU/1/11/702/005

EU/1/11/702/006

EU/1/11/702/007

EU/1/11/702/008

EU/1/11/702/009

Levetiracetam ratiopharm 500 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/11/702/010

EU/1/11/702/011

EU/1/11/702/012

EU/1/11/702/013

EU/1/11/702/014
EU/1/11/702/015
EU/1/11/702/016
EU/1/11/702/017

Levetiracetam ratiopharm 750 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/11/702/018
EU/1/11/702/019
EU/1/11/702/020
EU/1/11/702/021
EU/1/11/702/022
EU/1/11/702/023
EU/1/11/702/024

Levetiracetam ratiopharm 1000 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/11/702/025
EU/1/11/702/026
EU/1/11/702/027
EU/1/11/702/028
EU/1/11/702/029
EU/1/11/702/030
EU/1/11/702/031

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. august 2011

Dato for siste fornyelse: 28. april 2016

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml mikstur

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml mikstur inneholder 100 mg levetiracetam.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver ml inneholder 1,4 mg metyl parahydroksybenzoat (E218), 0,27 mg propyl parahydroksybenzoat (E216) og 3,1 mg kalium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur.

Klar væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Levetiracetam ratiopharm er indisert som monoterapi ved behandling av partielle anfall med eller uten sekundær generalisering hos voksne og ungdom fra 16 år med nylig diagnostisert epilepsi.

Levetiracetam ratiopharm er indisert som tilleggsbehandling

- ved behandling av partielle anfall med eller uten sekundær generalisering hos voksne, ungdom, barn og spebarn fra 1 måneds alder med epilepsi.
- ved behandling av myoklone anfall hos voksne og unge fra 12 år med juvenil myoklon epilepsi
- ved behandling av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall hos voksne og unge fra 12 år med idiopatisk generalisert epilepsi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Partielle epileptiske anfall

Den anbefalte doseringen for monoterapi (fra og med 16 år) og tilleggsbehandling er den samme som skissert nedenfor.

Alle indikasjoner

Voksne (≥ 18 år) og ungdom (12 til 17 år) som veier 50 kg eller mer.

Den terapeutiske startdosen er 500 mg to ganger daglig. Denne dosen kan gis fra den første behandlingsdag. En lavere startdose på 250 mg to ganger daglig kan imidlertid gis basert på legens vurdering av reduksjon av anfall kontra potensielle bivirkninger. Denne kan økes til 500 mg to ganger daglig etter to uker.

Avhengig av klinisk respons og tolerabilitet, kan den daglige dosen økes til 1500 mg to ganger daglig. Doseendringer kan gjøres med økning eller reduksjon på 250 mg eller 500 mg to ganger daglig hver andre til fjerde uke.

Ungdom (12 til 17 år) som veier under 50 kg og barn fra og med 1 måned

Legen bør forskrive den mest hensiktsmessige legemiddelformen, pakningen og styrken i henhold til vekt, alder og dose. Se avsnittet *Pediatrisk populasjon* for doseringssjusteringer basert på vekt.

Seponering

Dersom behandlingen med levetiracetam må seponeres, anbefales en gradvis nedtrapping (f.eks.: Hos voksne og ungdom som veier mer enn 50 kg: reduksjon med 500 mg to ganger daglig hver andre til fjerde uke. Hos spedbarn eldre enn 6 måneder, barn og ungdom som veier mindre enn 50 kg: dosereduksjon bør ikke overstige 10 mg/kg to ganger daglig annenhver uke. Hos spedbarn (under 6 måneder) bør dosereduksjon ikke overstige 7 mg/kg to ganger daglig annenhver uke).

Spesielle populasjoner

Eldre (65 år og eldre)

Det anbefales justering av dosen hos eldre pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se “Nedsatt nyrefunksjon” nedenfor).

Nedsatt nyrefunksjon

Døgndosen må tilpasses individuelt i forhold til nyrefunksjon.

For voksne personer, se følgende tabell og juster dosen som angitt. For å bruke denne doseringstabellen er det nødvendig å beregne pasientens kreatininclearance (CLcr) i ml/min. CLcr i ml/min kan beregnes ut fra serum kreatininbestemmelse (mg/dl) for voksne og unge som veier 50 kg eller mer ved å bruke følgende formel:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{alder (år)}] \times \text{vekt (kg)}}{72 \times \text{serumkreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ for kvinner})$$

Deretter justeres CLcr for kroppsoverflate (BSA) slik:

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

Dosejustering for voksne og unge pasienter som veier mer enn 50 kg og som har nedsatt nyrefunksjon:

Gruppe	Kreatinin clearance (ml/min/1,73 m ²)	Dose og frekvens
Normal	≥ 80	500 til 1,500 mg to ganger daglig
Mild	50-79	500 til 1,000 mg to ganger daglig
Moderat	30-49	250 til 750 mg to ganger daglig
Alvorlig	< 30	250 til 500 mg to ganger daglig
Pasienter med terminal nyresykdom som får dialyse ⁽¹⁾	-	500 til 1,000 mg en gang daglig ⁽²⁾

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

⁽²⁾ Etter dialyse anbefales en suppleringsdose på 250 til 500 mg.

For barn med nedsatt nyrefunksjon, må levetiracetamdosen justeres basert på nyrefunksjon fordi levetiracetam clearance er relatert til nyrefunksjon. Denne anbefalingen er basert på en studie hos voksne pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

CLcr i ml/min/1,73 m² kan beregnes ut fra serumkreatininbestemmelse (mg/dl), for unge tenåringer, barn og spedbarn, ved hjelp av følgende formel (Schwartz formel):

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

ks= 0,45 for terminfødte spedbarn opptil 1 år; ks= 0,55 for barn opptil 13 år og for jenter i ung alder;
ks= 0,7 for gutter i ung alder

Dosejustering for spedbarn, barn og unge pasienter som veier mindre enn 50 kg og som har nedsatt nyrefunksjon.

Gruppe	Kreatininclearance (ml/min/1,73 m ²)	Dose og hyppighet ⁽¹⁾	
		Spedbarn på 1 opptil 6 måneder	Spedbarn fra 6 til 23 måneder, barn og unge som veier mindre enn 50 kg
Normal	≥ 80	7 til 21 mg/kg (0,07 til 0,21 ml/kg) to ganger daglig	10 til 30 mg/kg (0,10 til 0,30 ml/kg) to ganger daglig
Mild	50-79	7 til 14 mg/kg (0,07 til 0,14 ml/kg) to ganger daglig	10 til 20 mg/kg (0,10 til 0,20 ml/kg) to ganger daglig
Moderat	30-49	3,5 til 10,5 mg/kg (0,035 til 0,105 ml/kg) to ganger daglig	5 til 15 mg/kg (0,05 til 0,15 ml/kg) to ganger daglig
Alvorlig	< 30	3,5 til 7 mg/kg (0,035 til 0,07 ml/kg) to ganger daglig	5 til 10 mg/kg (0,05 til 0,10 ml/kg) to ganger daglig
Pasienter med terminal nyresykdom som får dialyse	--	7 til 14 mg/kg (0,07 til 0,14 ml/kg) en gang daglig ^{(2) (4)}	10 til 20 mg/kg (0,10 til 0,20 ml/kg) en gang daglig ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml mikstur bør brukes ved doser under 250 mg, ved doser som ikke er delbare med 250 mg, dvs. når doseringsanbefalingene ikke kan oppnås ved å ta flere tabletter og til pasienter som ikke er i stand til å svelge tabletter.

⁽²⁾ Det anbefales en støtdose på 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) på første behandlingsdag med levetiracetam.

⁽³⁾ Det anbefales en støtdose på 15 mg/kg (0,15 ml/kg) på første behandlingsdag med levetiracetam.

⁽⁴⁾ Etter dialyse anbefales en suppleringsdose på 3,5 til 7 mg/kg (0,035 til 0,07 ml/kg).

⁽⁵⁾ Etter dialyse anbefales en suppleringsdose på 5 til 10 mg/kg (0,05 til 0,10 ml/kg).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon kan kreatininclearance underestimere den nedsatte nyrefunksjonen. Derfor anbefales en 50 % reduksjon av daglig vedlikeholdsdose når kreatininclearance er < 60 ml/min/1,73m².

Pediatrisk populasjon

Legen bør forskrive den mest hensiktsmessige farmasøytiske formuleringen, pakningen og styrken i forhold til alder, vekt og dose.

Tablettene er ikke egnet til bruk hos småbarn og barn under 6 års alder. Det er Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml mikstur som er den foretrukne fberedningsform til disse pasientene. I tillegg passer ikke tabletter i de styrkene som er tilgjengelig til oppstartbehandling hos barn som veier under

25 kg, de som ikke kan svelge tabletter eller til administrering av doser under 250 mg. I alle de overnevnte tilfellene bør Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml mikstur brukes.

Monoterapi

Sikkerhet og effekt av Levetiracetam ratiopharm hos barn og unge under 16 år som monoterapi behandling er ikke vist.

Det er ingen tilgjengelige data.

Ungdom (16 og 17 år) som veier 50 kg eller mer og som har partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering med nylig diagnostisert epilepsi

Se avsnittet ovenfor om *Voksne (≥ 18 år) og ungdom (12 til 17 år) som veier 50 kg eller mer.*

Tilleggsbehandling for spedbarn i alderen 6 til 23 måneder, barn (2 til 11 år) og unge (12 til 17 år) som veier mindre enn 50 kg

Den terapeutiske startdosen er 10 mg/kg to ganger daglig.

Avhengig av klinisk respons og tolerabilitet kan dosen økes med 10 mg/kg to ganger daglig annenhver uke opptil 30 mg/kg to ganger daglig. Doseendringer bør ikke overstige økning eller reduksjon på 10 mg/kg to ganger daglig hver annen uke. Den laveste dosen som gir effekt bør brukes for alle indikasjoner.

Dose for barn på 50 kg eller mer er den samme som for voksne for alle indikasjoner.

Se avsnittet ovenfor om *Voksne (≥ 18 år) og ungdom (12 til 17 år) som veier 50 kg eller mer* for alle indikasjoner.

Doseringsanbefalinger for spedbarn fra 6 måneders alder, barn og unge:

Vekt	Startdose: 10 mg/kg to ganger daglig	Maksimal dose: 30 mg/kg to ganger daglig
6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0,6 ml) to ganger daglig	180 mg (1,8 ml) to ganger daglig
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 ml) to ganger daglig	300 mg (3 ml) to ganger daglig
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 ml) to ganger daglig	450 mg (4,5 ml) to ganger daglig
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) to ganger daglig	600 mg (6 ml) to ganger daglig
25 kg ⁽¹⁾	250 mg to ganger daglig	750 mg to ganger daglig
Fra 50 kg ⁽²⁾	500 mg to ganger daglig	1500 mg to ganger daglig

⁽¹⁾ Barn som veier 25 kg eller mindre bør fortrinnsvis starte behandlingen med Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml mikstur.

⁽²⁾ Doser for barn og unge som veier 50 kg eller mer er de samme som for voksne.

Tilleggsbehandling for spedbarn i alderen 1 måned opptil 6 måneder

Den terapeutiske startdosen er 7 mg/kg to ganger daglig.

Avhengig av klinisk respons og tolerabilitet kan dosen økes med 7 mg/kg to ganger daglig annenhver uke opptil den anbefalte dosen på 21 mg/kg to ganger daglig. Doseendringer bør ikke overstige økning eller reduksjon på 7 mg/kg to ganger daglig hver annen uke. Den laveste effektive dosen bør brukes.

Spedbarn bør starte behandling med Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml mikstur.

Doseringsanbefalinger for spedbarn i alderen 1 måned opptil under 6 måneder

Vekt	Startdose: 7 mg/kg to ganger daglig	Maksimal dose: 21 mg/kg to ganger daglig
4 kg	28 mg (0,3ml) to ganger daglig	84 mg (0,85 ml) to ganger daglig
5 kg	35 mg (0,35 ml) to ganger daglig	105 mg (1,05 ml) to ganger daglig
7 kg	49 mg (0,5 ml) to ganger daglig	147 mg (1,5 ml) to ganger daglig

Tre pakninger er tilgjengelige:

- En 300 ml flaske med en 10 ml gradert oral sprøyte (som gir opptil 1000 mg levetiracetam) med en gradering hver 0,25 ml (som tilsvarer 25 mg).
Denne pakningen bør forskrives til barn i alderen 4 år og eldre, unge og voksne.
- En 150 ml flaske med en 3 ml gradert oral sprøyte (som gir opptil 300 mg levetiracetam) med en gradering hver 0,1 ml (som tilsvarer 10 mg).
For å sikre en nøyaktighet i doseringen, bør denne pakning forskrives til spedbarn og små barn i alderen over 6 måneder og under 4 år.
- En 150 ml flaske med en 1 ml gradert oral sprøyte (som gir opptil 100 mg levetiracetam) med en gradering hver 0,05ml (som tilsvarer 5 mg).
For å sikre en nøyaktighet i doseringen bør denne pakning forskrives til spedbarn i alderen over 1 måneder og under 6 måneder.

Administrasjonsmåte

Miksturen kan fortynnes i et glass vann eller tåteflaske og kan tas med eller uten mat. Etter oral administrering vil det kunne kjennes en bitter smak av levetiracetam.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller andre pyrrolidonderivater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt nyrefunksjon

Ved administrering av levetiracetam til pasienter med nedsatt nyrefunksjon kan det være behov for dosejustering. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, anbefales en vurdering av nyrefunksjonen før valg av dose (se pkt. 4.2).

Akutt nyreskade

Bruk av levetiracetam har i svært sjeldne tilfeller vært forbundet med akutt nyreskade, der tiden til det har oppstått har vært fra noen få dager til flere måneder.

Blodcelletelling

Sjeldne tilfeller av nedsatt blodcelletall (nøytropeni, agranulocytose, leukopeni, trombocytopeni og pancytopeni) er beskrevet i forbindelse med administrering av levetiracetam, vanligvis i begynnelsen av behandlingen. Fullstendig blodcelletelling anbefales hos pasienter som opplever betydelig svekkelse, feber, gjentatte infeksjoner eller koagulasjonsforstyrrelser (pkt. 4.8).

Selvmed

Selvmed, selvmordsforsøk, selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd er rapportert hos pasienter behandlet med antiepileptika (inkludert levetiracetam). En metaanalyse av randomiserte

placebokontrollerte studier med antiepileptiske legemidler har vist en liten økning i risiko for selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd. Mekanismen for denne risikoen er ikke kjent.

Pasienter bør derfor overvåkes for tegn på depresjon og/eller selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd og nødvendig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende for pasienter) bør rådes til å søke medisinsk hjelp dersom det oppstår tegn på depresjon og/eller selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd.

Unormal og aggressiv atferd

Levetiracetam kan forårsake psykotiske symptomer og atferdsforstyrrelser, inkludert irritabilitet og aggressivitet. Pasienter som behandles med levetiracetam bør overvåkes for utvikling av psykiatriske tegn som tyder på viktige endringer i sinnsstemning og/eller personlighet. Dersom det legges merke til slik atferd, bør tilpasning av behandlingen eller gradvis seponering vurderes. Hvis seponering av behandlingen vurderes, se pkt. 4.2.

Forverring av anfall

Som med andre typer antiepileptiske legemidler kan levetiracetam i sjeldne tilfeller forverre anfallenes hyppighet eller alvorlighetsgrad. Denne paradoksale effekten ble stort sett rapportert i løpet av den første måneden etter oppstart av levetiracetam eller økning av dosen, og var reversibel ved seponering av legemidlet eller dosereduksjon. Pasientene bør rådes til å konsultere lege umiddelbart dersom epilepsien forverres.

Mangel på effekt eller forverring av anfall har for eksempel blitt rapportert hos pasienter med epilepsi som er forbundet med mutasjoner i SCN8A (alfa-subenhet 8 i spenningsstyrte natriumkanaler).

Forlengelse av QT-intervall i elektrokardiogram

Sjeldne tilfeller av forlenget QT-intervall i EKG er observert under overvåking etter markedsføring. Levetiracetam bør brukes med forsiktighet hos pasienter med forlenget QTc-intervall, hos pasienter som samtidig behandles med legemidler som påvirker QTc-intervallet og hos pasienter med relevant eksisterende hjertesykdom eller elektrolyttforstyrrelser.

Pediatrik populasjon

Tilgjengelige data for barn tyder ikke på påvirkning på vekst og pubertet. Langvarige effekter på læring, intelligens, vekst, endokrin funksjon, pubertet og fertilitetspotensial hos barn er imidlertid fortsatt ukjent.

Hjelpestoffer:

Metylparahydroksibenzoat (E218) og propylparahydroksibenzoat (E216)

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml mikstur inneholder metyl parahydroksibenzoat (E218) og propyl parahydroksibenzoat (E216) som kan gi allergiske reaksjoner (muligens forsinket).

Kalium

Dette legemidlet inneholder 1,2 mmol (eller 46,65 mg) kalium per 15 ml. Dette bør tas i betraktning av pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller pasienter som har en diett med kontroll av kalium.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 15 ml, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Antiepileptiske legemidler

Data fra kliniske studier før markedsføring med voksne tyder på at levetiracetam ikke påvirker serumkonsentrasjon av eksisterende antiepileptika (fenytoin, karbamazepin, valproat, fenobarbital, lamotrigin, gabapentin og primidon) og at disse antiepileptika ikke påvirker levetiracetams farmakokinetikk.

Som hos voksne er det ingen tegn på klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner hos pediatriske pasienter som får opptil 60 mg/kg/dag levetiracetam

En retrospektiv vurdering av farmakokinetiske interaksjoner hos barn og unge med epilepsi (4 til 17 år) bekreftet at tilleggsterapi med oral administrering av levetiracetam ikke påvirker "steady-state" serumkonsentrasjoner av samtidig administrert karbamazepin og valproat. Data tydet imidlertid på en 20 % høyere levetiracetam clearance hos barn som tar enzyminduserende antiepileptiske legemidler. Dosejustering er ikke nødvendig.

Probenecid

Det er vist at Probenecid (500 mg fire ganger daglig), en forbindelse som blokkerer den tubulære sekresjon i nyrene, hemmer renal utskillelse av den primære metabolitten, men ikke av levetiracetam. Konsentrasjonen av denne metabolitten holder seg likevel lav

Metotreksat

Det er rapportert at samtidig administrering av levetiracetam og metotreksat reduserer clearance av metotreksat, noe som fører til økt/forlenget konsentrasjon av metotreksat i blodet, til potensielt toksiske nivåer. Blodkonsentrasjonene av metotreksat og levetiracetam bør overvåkes nøye hos pasienter som får samtidig behandling med disse to legemidlene.

Orale antikonseptiva og andre farmakokinetiske interaksjoner

Levetiracetam 1000 mg daglig påvirker ikke farmakokinetikken til orale antikonseptiva (etinylostradiol og levonorgestrel). Endokrine parametre (luteiniserende hormon og progesteron) ble ikke endret. Levetiracetam 2000 mg daglig påvirker ikke farmakokinetikken til digoksin og warfarin. Protrombintider ble ikke endret. Samtidig inntak av digoksin, orale antikonseptiva og warfarin påvirker ikke levetiracetams farmakokinetikk.

Laksantia

Det er rapportert enkelttilfeller av nedsatt effekt av levetiracetam når det osmotisk virkende lakserende midlet makrogol er gitt samtidig med oralt levetiracetam. Makrogol bør derfor ikke tas oralt i én time før og én time etter inntak av levetiracetam.

Mat og alkohol

Absorpsjonsgraden av levetiracetam ble ikke endret av mat, men absorpsjonshastigheten ble noe redusert.

Det foreligger ikke data vedrørende interaksjon mellom levetiracetam og alkohol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Råd fra spesialist bør gis til fertile kvinner. Behandling med levetiracetam bør revurderes når en kvinne planlegger å bli gravid. Som med alle antiepileptika, skal plutselig seponering av levetiracetam unngås, da dette kan føre til gjennombruddsanfall som kan få alvorlige konsekvenser for kvinnen og det ufødte barnet. Monoterapi bør foretrekkes så sant det er mulig, fordi behandling med flere antiepileptika kan være forbundet med høyere risiko for medfødte misdannelser enn monoterapi, avhengig av de aktuelle antiepileptika.

Graviditet

En stor mengde data innhentet etter markedsføring for kvinner som ble eksponert for levetiracetam monoterapi (flere enn 1800, og hos flere enn 1500 av disse skjedde eksponeringen i løpet av første trimester) tyder ikke på økt risiko for større medfødte misdannelser. Det er bare begrensede holdepunkter tilgjengelig vedrørende nevrologisk utvikling hos barn som har vært eksponert for monoterapi med levetiracetam *in utero*. Aktuelle epidemiologiske studier (hos omkring 100 barn) viser imidlertid ikke økt risiko for nevrologiske utviklingsforstyrrelser eller -forsinkelser.

Levetiracetam kan brukes under graviditet, hvis det etter nøye vurdering er ansett for å være klinisk nødvendig. I et slikt tilfelle anbefales den laveste effektive dosen.

Fysiologiske forandringer under svangerskapet kan påvirke konsentrasjonen av levetiracetam. Det er observert redusert plasmakonsentrasjon av levetiracetam under graviditet. Denne reduksjonen er mer uttalt under tredje trimester (inntil 60 % av baselinekonsentrasjon før graviditet). Gravide kvinner som behandles med levetiracetam må sikres riktig klinisk behandling.

Amming

Levetiracetam utskilles i brystmelk hos mennesker. Amming anbefales derfor ikke. Men hvis levetiracetambehandling er nødvendig under amming, bør nytte/risiko av behandlingen veies opp mot betydningen av ammingen.

Fertilitet

Det ble ikke sett noen påvirkning på fertilitet i dyrestudier (se pkt. 5.3). Det finnes ingen kliniske data og risikoen for mennesker er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Levetiracetam har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. På grunn av mulige forskjeller i individuell følsomhet kan noen pasienter oppleve søvnighet eller andre symptomer relatert til sentralnervesystemet, spesielt i begynnelsen av behandlingen eller etter doseøkning. Forsiktighet anbefales derfor hos disse pasientene ved utføring av krevende oppgaver, f.eks. bilkjøring eller betjening av maskiner. Pasienter rådes til ikke å kjøre eller bruke maskiner før det er fastslått at deres evne til å utføre slike aktiviteter ikke blir påvirket.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De hyppigst rapporterte bivirkningene var nasofaryngitt, somnolens, hodepine, fatigue og svimmelhet. Bivirkningsprofilen som er presentert nedenfor er basert på analysen av sammenslåtte data fra placebokontrollerte kliniske studier for alle indikasjoner som er undersøkt, med totalt 3416 pasienter som ble behandlet med levetiracetam. Disse dataene er supplert med data fra bruk av levetiracetam i tilsvarende åpne, forlengede studier, i tillegg til erfaring etter markedsføring. Sikkerhetsprofilen for levetiracetam er generelt lik for ulike aldersgrupper (voksne og pediatriske pasienter) og for de ulike godkjente epilepsiindikasjonene.

Bivirkninger i tabellform

Bivirkninger rapportert i kliniske studier (voksne, unge, barn og spedbarn > 1 måned) og fra erfaring etter markedsføring er oppført i følgende tabell etter organklasser og frekvens. Bivirkningene er presentert etter synkende alvorlighetsgrad, og frekvensen er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10,000$ til $< 1/1,000$) og svært sjeldne ($< 1/10,000$).

<u>MedDRA organsystem</u>	<u>Frekvenskategori</u>				
	<u>Svært vanlige</u>	<u>Vanlige</u>	<u>Mindre vanlige</u>	<u>Sjeldne</u>	<u>Svært sjeldne</u>
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Nasofaryngitt			Infeksjon	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Trombocytopeni, leukopeni	Pancytopeni, nøyttropeni, agranulocytose	
Forstyrrelser i immunsystemet				Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), overfølsomhet (inkludert angioødem og anafylaksi)	
Stoffskifte- og ernæringsbet ingede sykdommer		Anoreksi	Vekttap ⁽¹⁾ , vektøkning	Hyponatremi	
Psykiatriske lidelser		Depresjon, fiendtlighet/aggresjon, angst ⁽¹⁾ , søvnløshet, nervøsitet/irritabilitet	Selvmondsforsøk, selvmordstanker, psykotisk lidelse, unormal atferd, hallusinasjoner, sinne, forvirringstilstand, panikkanfall, emosjonell labilitet/humørsvingninger, agitasjon	Gjennomført selvmord, personlighetsforstyrrelse, unormal tankegang, delirium	Tvangslidelse**
Nevrologiske sykdommer	Somnolens, hodepine	Krampe, balanseforstyrrelse, svimmelhet, letargi, tremor	Amnesi, svekket hukommelse, unormal koordinasjon/ataksi, parestesi, konsentrasjonssvikt	Choreoathetosis, dyskinesi, hyperkinesi, forstyrrelser i gange, encefalopati, forverring av anfall, malignt nevroleptikasyndrom*	
Øyesykdommer			Diplopi, uklart syn		
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo			

<u>MedDRA organsystem</u>	<u>Frekvenskategori</u>				
	<u>Svært vanlige</u>	<u>Vanlige</u>	<u>Mindre vanlige</u>	<u>Sjeldne</u>	<u>Svært sjeldne</u>
Hjertesykdommer				Forlenget QT i elektrokardiogram	
Sykdommer i respirasjonssystemer, thorax og mediastinum		Hoste			
Gastrointestinale sykdommer		Buksmerter, diaré, dyspepsi, oppkast, kvalme		Pankreatitt	
Sykdommer i lever og galleveier			Unormale leverfunksjonstester	Leversvikt, hepatitt	
Sykdommer i nyre og urinveier				Akutt nyreskade	
Hud- og underhudssykdommer		Utslett	Alopesi, eksem, kløe	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Muskelsvakhet, myalgi	Rabdomyolyse og økt kreatin-fosfokinase i blodet*	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Asteni/fatigue			
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Skade		

* Prevalensen er signifikant høyere hos japanske pasienter enn hos ikke-japanske pasienter.

** Svært sjeldne tilfeller av utvikling av tvangslidelser (OCD) hos pasienter med underliggende historikk med OCD eller psykiatiske sykdommer er sett etter markedsføring.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Risikoen for anoreksi er høyere når levetiracetam gis samtidig med topiramet.
I flere tilfeller av alopeci ble det sett bedring når levetiracetam ble seponert.
Beinmargssuppresjon ble funnet i noen av tilfellene av pancytopeni.

Tilfeller av encefalopati oppsto vanligvis i begynnelsen av behandlingen (fra få dager til noen få måneder) og var reversible etter seponering av behandling.

Pediatrisk populasjon

Hos pasienter i alderen 1 måned opptil 4 år har totalt 190 pasienter fått behandling med levetiracetam i placebokontrollerte og åpne, forlengede studier. Seksti av disse pasientene ble behandlet med levetiracetam i placebokontrollerte studier. Hos pasienter i alderen 4-16 år har totalt 645 pasienter fått behandling med levetiracetam i placebokontrollerte og åpne, forlengede studier. 233 av disse pasientene ble behandlet med levetiracetam i placebokontrollerte studier. I begge disse aldersgruppene av barn er data supplert med erfaring fra bruk av levetiracetam etter markedsføring.

I tillegg har 101 spedbarn yngre enn 12 måneder blitt eksponert i en sikkerhetsstudie etter markedsføring. Det er ikke gjort noen nye funn vedrørende sikkerheten av levetiracetam hos spedbarn yngre enn 12 måneder med epilepsi.

Bivirkningsprofilen for levetiracetam er generelt lik for de ulike aldersgruppene og for de ulike godkjente epilepsiindikasjonene. Sikkerhetsresultatene for pediatriske pasienter i placebokontrollerte kliniske studier var i samsvar med sikkerhetsprofilen for levetiracetam hos voksne, bortsett fra bivirkninger knyttet til atferd og psykiatiske lidelser, som forekom hyppigere hos barn enn hos voksne. Hos barn og ungdom i alderen 4-16 år, ble oppkast (svært vanlig, 11,2 %), agitasjon (vanlig, 3,4 %), humørsvingninger (vanlig, 2,1 %), emosjonell labilitet (vanlig, 1,7 %), aggresjon (vanlig, 8,2 %), unormal atferd (vanlig, 5,6 %), og letargi (vanlig, 3,9 %) hyppigere rapportert enn i andre aldersgrupper eller for den samlede sikkerhetsprofilen. Hos spedbarn og barn i alderen 1 måned opptil 4 år ble irritabilitet (svært vanlig, 11,7 %) og unormal koordinasjon (vanlig, 3,3 %) hyppigere rapportert enn i andre aldersgrupper eller for den samlede sikkerhetsprofilen.

I en dobbeltblind placebokontrollert pediatrisk sikkerhetsstudie med “non-inferiority”-design ble kognitive og neuropsykologiske effekter av levetiracetam vurdert hos barn i alderen 4 til 16 år med partielle anfall. Det ble konkludert at levetiracetam ikke var forskjellig (“non inferior”) fra placebo med hensyn til endring fra baseline av Leiter-R Attention og Memory, Memory Screen Composite score i per protokoll- populasjonen. Resultater relatert til adferd og emosjonell funksjon tydet på en forverring hos pasienter behandlet med levetiracetam med hensyn til aggressiv adferd, målt på en standardisert og systematisk måte ved bruk av et validert instrument (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Men personer som tok levetiracetam i den langvarige åpne oppfølgingsstudien opplevde i gjennomsnitt ikke en forverring i sin adferdsmessige og emosjonelle funksjon, spesielt var mål på aggressiv adferd ikke forverret fra baseline.

elding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Somnolens, agitasjon, aggresjon, nedsatt bevissthetsnivå, respirasjonsdepresjon og koma ble observert ved overdosering med levetiracetam.

Behandling av overdosering

Etter en akutt overdose kan magen tømmes ved mageskylling eller ved å indusere brekninger. Det finnes ikke noe spesifikt antidot for levetiracetam. Behandling av en overdosering vil være

symptomatisk og kan omfatte hemodialyse. Dialysens ekstraksjonseffekt er 60 % for levetiracetam og 74 % for den primære metabolitten.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antiepileptika, diverse antiepileptika, ATC kode: N03AX14.

Virkestoffet levetiracetam er et pyrrolidonderivat (S-enantiomer av α -etyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamid) som ikke er kjemisk beslektet med eksisterende antiepileptika.

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen for levetiracetam er enda ikke fullstendig klarlagt. *In vitro* og *in vivo* eksperimenter tyder på at levetiracetam ikke endrer basale cellekarakteristika og normal neurotransmisjon.

In vitro-studier viser at levetiracetam påvirker intraneuronale Ca^{2+} -nivåer ved delvis hemming av N-type Ca^{2+} -strømmer og ved å redusere frisetting av Ca^{2+} fra intraneuronale lagre. I tillegg reverserer det delvis reduksjonene i GABA- og glysinstyrte strømmer induert av sink og β -karboliner. Videre er det vist i *in vitro*-studier at levetiracetam bindes til et spesifikt sted i hjernevev hos gnagere. Dette bindingsstedet er det synaptiske vesikkelproteinet 2A, som antas å være involvert i vesikkelfusjon og eksocytose av neurotransmittere. I en audiogen epilepsimodell hos mus viser levetiracetam og beslektede analoger en rangordnet affinitet for binding til det synaptiske vesikkelproteinet 2A som korrelerer med potensen av deres antiepileptiske beskyttelse. Dette funnet antyder at interaksjonen mellom levetiracetam og det synaptiske vesikkelproteinet 2A ser ut til å medvirke til den antiepileptiske virkningsmekanismen av legemidlet.

Farmakodynamiske effekter

Levetiracetam gir anfallsbeskyttelse i en lang rekke dyremodeller med partielle og primære generaliserte anfall uten å ha en pro-konvulsiv virkning. Den primære metabolitten er inaktiv. Hos mennesker har en virkning ved både partielle og generaliserte epileptiske tilstander (epileptiform utladning / fotoparoksysmal respons) bekreftet den bredspektrede farmakologiske profilen til levetiracetam.

Klinisk effekt og sikkerhet

Tilleggsbehandling ved behandling av partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering hos voksne, unge, barn og spedbarn fra og med 1 måned med epilepsi:

Hos voksne ble effekten av levetiracetam vist i 3 dobbeltblinde, placebokontrollerte studier med 1000 mg, 2000 mg eller 3000 mg/dag fordelt på 2 doser, med en behandlingsvarighet på opptil 18 uker. I en samlet analyse var prosentandel av pasienter som oppnådde 50 % eller mer i reduksjon fra baseline av frekvens for partielle anfall per uke ved stabil dosering (12/14 uker) henholdsvis 27,7 %, 31,6 % og 41,3 % av pasientene som fikk henholdsvis 1000, 2000 eller 3000 mg levetiracetam, og 12,6 % av pasientene som fikk placebo.

Pediatrisk populasjon

Hos pediatriske pasienter (4-16 år) ble effekten av levetiracetam vist i en dobbeltblind, placebokontrollert studie med 198 pasienter som hadde en behandlingsvarighet på 14 uker. I denne studien fikk pasientene levetiracetam som en fast dose på 60 mg/kg/dag (dosering to ganger daglig). 44,6 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam og 19,6 % av pasientene som fikk placebo hadde en 50 % eller mer reduksjon fra baseline i frekvens av anfall av partiell type per uke. Med fortsatt langtidsbehandling var 11,4 % av pasientene anfallsfrie i minst 6 måneder, og 7,2 % var anfallsfrie i minst 1 år.

Hos pediatriske pasienter (1 måned opptil 4 år) ble effekten av levetiracetam vist i en dobbeltblind, placebokontrollert studie med 116 pasienter og med en behandlingsvarighet på 5dager. I denne studien ble pasientene forskrevet en daglig dose på 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg eller 50 mg/kg mikstur, basert på deres titreringsskjema ut fra alder. I studien ble det brukt en dose på 20 mg/kg/dag titrert til 40 mg/kg/dag til spedbarn fra 1 måned opptil 6 måneder og en dose på 25 mg/kg/dag titrert opptil 50 mg/kg/dag til spedbarn og barn fra 6 måneder opptil 4 år. Den totale daglige dosen ble administrert to ganger daglig.

Det primære endepunktet for effekt var responsrate (prosentandel av pasienter med ≥ 50 % reduksjon fra baseline i gjennomsnittlig daglig frekvens av partielle anfall), vurdert av en blindet sentral leser ved bruk av et 48-timers video-EEG. Effektanalysen besto av 109 pasienter som hadde minst 24-timers video-EEG fra både baseline- og evalueringsperiodene. 43,6 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam og 19,6 % av pasientene som fikk placebo ble vurdert som respondere. Resultatene er konsistente på tvers av aldersgruppene. Med fortsatt langtidsbehandling var 8,6 % av pasientene anfallsfrie i minst 6 måneder og 7,8 % var anfallsfrie i minst 1 år.

35 spedbarn yngre enn 1 år med partielle epileptiske anfall er eksponert i placebokontrollerte kliniske studier der bare 13 var < 6 måneder.

Monoterapi ved behandling av partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering hos pasienter fra 16 år med nylig diagnostisert epilepsi.

Effekten av levetiracetam som monoterapi ble vist i en dobbeltblind, parallellgruppe-, “non-inferiority” sammenligning med karbamazepin i en kontrollert frisettingsformulering (CR) hos 576 pasienter på 16 år eller eldre med nylig diagnostisert epilepsi. Pasientene måtte ha uprovoserte partielle anfall eller bare generaliserte tonisk-kloniske anfall. Pasientene ble randomisert til karbamazepin CR 400–1200 mg/dag eller levetiracetam 1000–3000 mg/dag, og varigheten av behandlingen var på opptil 121 uker avhengig av responsen.

Seks måneder med anfallsfrihet ble oppnådd hos 73,0 % av levetiracetam-behandlede pasienter og 72,8 % av karbamazepin CR-behandlede pasienter. Den justerte absolutte forskjellen mellom behandlingene var 0,2 % (95 % KI: -7,8 8,2). Mer enn halvparten av pasientene var anfallsfrie i 12 måneder (56,6 % og 58,5 % av pasientene på henholdsvis levetiracetam og karbamazepin CR). I en studie som gjenspeilet klinisk praksis kunne samtidig bruk av antiepileptika seponeres hos et begrenset antall pasienter som responderte på tilleggsbehandling med levetiracetam (36 av 69 voksne pasienter).

Tilleggsbehandling ved behandling av myoklone anfall hos voksne og unge fra og med 12 år med juvenil myoklon epilepsi.

Effekten av levetiracetam ble vist i en dobbeltblind, placebokontrollert studie over 16 uker hos pasienter på 12 år eller eldre med idiopatisk generalisert epilepsi med myoklone anfall i ulike syndromer. De fleste av pasientene hadde juvenil myoklon epilepsi.

I denne studien var levetiracetamdosen 3000 mg/dag, fordelt på 2 doser.

58,3 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam og 23,3 % av pasientene som fikk placebo fikk minst 50 % reduksjon i antall dager med myoklone anfall per uke.. Med fortsatt langvarig behandling var 28,6 % av pasientene uten myoklone anfall i minst 6 måneder, og 21,0 % var uten myoklone anfall i minst 1 år.

Tilleggsbehandling ved behandling av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall hos voksne og unge fra og med 12 år med idiopatisk generalisert epilepsi.

Effekten av levetiracetam ble vist i en dobbeltblind placebokontrollert studie over 24 uker hos voksne, unge og et begrenset antall barn med idiopatisk generalisert epilepsi med primære generaliserte tonisk-kloniske anfall (PGTC) i ulike syndromer (juvenil myoklon epilepsi, juvenil absens-epilepsi, absens-epilepsi i barnealder, eller epilepsi med Grand Mal-anfall ved oppvåkning). I denne studien var dosen med levetiracetam 3000 mg/dag for voksne og unge eller 60 mg/kg/dag for barn fordelt på 2 doser. 72,2 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam og 45,2 % av pasientene som fikk placebo fikk en 50 % eller mer reduksjon i frekvens av PGTC anfall per uke. Med fortsatt langvarig

behandling var 47,4 % av pasientene uten tonisk-kloniske anfall i minst 6 måneder, og 31,5 % var uten tonisk-kloniske anfall i minst 1 år.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Levetiracetam er en lett oppløselig og permeabel forbindelse. Den farmakokinetiske profilen er lineær med liten intra- og inter-individ variasjon. Det er ingen endringer i clearance etter gjentatt dosering. Det er ikke holdepunkter for noen relevant kjønns-, rase- eller døgnvariasjon. Den farmakokinetiske profilen er sammenlignbar hos friske frivillige forsøkspersoner og hos pasienter med epilepsi.

På grunn av en fullstendig og lineær absorpsjon kan plasmanivåer forutsies ut fra oral dose av levetiracetam uttrykt som mg/kg kroppsvekt. Det er derfor ikke behov for monitorering av plasmakonsentrasjonen av levetiracetam.

En signifikant korrelasjon mellom spytt- og plasmakonsentrasjoner er sett hos voksne og barn (forholdet spytt-/plasmakonsentrasjoner varierte fra 1 til 1,7 for den orale tablett og etter 4 timer etter dosen for den orale oppløsningen).

Voksne og unge

Absorpsjon

Levetiracetam absorberes raskt etter oral administrasjon. Absolutt oral biotilgjengelighet er nesten 100 %.

Maksimale plasmakonsentrasjoner (C_{max}) oppnås 1,3 timer etter dosering. Steady-state oppnås etter to dager med dosering to ganger daglig.

Maksimale konsentrasjoner (C_{max}) er normalt 31 og 43 µg/ml etter henholdsvis en enkelt 1,000 mg dose og gjentatt dosering med 1,000 mg to ganger daglig.

Absorpsjonsgraden er uavhengig av dose og endres ikke av matinntak.

Distribusjon

Det foreligger ikke data om vevs-distribusjon hos mennesker.

Verken levetiracetam eller den primære metabolitten er signifikant bundet til plasmaproteiner (< 10 %). Distribusjonsvolumet for levetiracetam er ca. 0,5 til 0,7 l/kg, en verdi nær det totale volumet av kroppsvæske.

Biotransformasjon

Levetiracetam metaboliseres ikke i uttalt grad hos mennesker. Den viktigste metabolismeveien (24 % av dosen) er en enzymatisk hydrolyse av acetamidgruppen. Dannelse av den primære metabolitten, ucb L057, støttes ikke av levercytokrom P450-isoformer. Hydrolyse av acetamidgruppen var målbar i en lang rekke vev, inkludert blodceller. Metabolitten ucb L057 er farmakologisk inaktiv.

To mindre metabolitter ble også identifisert. En ble dannet ved hydroksylering av pyrrolidonringen (1,6 % av dosen), den andre ved åpning av pyrrolidonringen (0,9 % av dosen).

Andre uidentifiserte komponenter utgjorde bare 0,6 % av dosen.

Ingen enantiomerisk interkonversjon ble påvist *in vivo* verken av levetiracetam eller den primære metabolitten.

In vitro er det vist at levetiracetam og dets primære metabolitt ikke hemmer de viktigste cytokrom P 450 isoformene (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 1A2) i human lever, glukuronyltransferase (UGT1A1 og UGT1A6) og epoksid hydroksylaseaktiviteter. Levetiracetam påvirker heller ikke *in vitro* glukuronidering av valproinsyre.

I humane hepatocyttkulturer hadde levetiracetam liten eller ingen effekt på CYP1A2, SULT1E1 eller UGT1A1. Levetiracetam forårsaket en svak induksjon av CYP2B6 og CYP3A4. *In vitro* data og *in vivo* interaksjonsdata for orale antikonseptiva, digoksin og warfarin tyder på at det ikke kan forventes

noen signifikant enzyminduksjon *in vivo*. Interaksjon mellom levetiracetam og andre legemidler, eller *vice versa*, er derfor ikke sannsynlig.

Eliminasjon

Halveringstiden i plasma hos voksne var 7 ± 1 timer og varierte ikke verken med dose, administrasjonsmåte eller gjentatt administrasjon. Totalclearance var gjennomsnittlig 0,96 ml/min/kg.

Utskillelse skjer hovedsakelig via urin, dette utgjør gjennomsnittlig 95 % av dosen (ca. 93 % av dosen ble utskilt innen 48 timer). Utskillelse via fæces utgjør bare 0,3 % av dosen.

Kumulativ urinutskillelse av levetiracetam og dets primære metabolitt utgjorde henholdsvis 66 % og 24 % av dosen i løpet av de første 48 timene

Renal clearance av levetiracetam og ucb L057 er henholdsvis 0,6 og 4,2 ml/min/kg og indikerer at levetiracetam utskilles ved glomerulær filtrasjon med påfølgende tubulær reabsorpsjon og at den primære metabolitten også utskilles ved aktiv tubulær sekresjon i tillegg til glomerulær filtrasjon. Eliminering av levetiracetam er korrelert til kreatininclearance.

Eldre

Hos eldre er halveringstiden økt med ca. 40 % (10 til 11 timer). Dette er relatert til reduksjon i nyrefunksjon i denne populasjonen.

Nedsatt nyrefunksjon

Tilsynelatende totalclearance av både levetiracetam og dets primære metabolitt er korrelert til kreatininclearance. Det anbefales derfor å justere den daglige vedlikeholdsdosen av levetiracetam hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, basert på kreatininclearance, (se pkt. 4.2).

I anurisk terminal fase av nyresykdom hos voksne personer var halveringstiden i interdialytiske og intradialytiske perioder henholdsvis ca. 25 og 3,1 timer.

Den fraksjonelle elimineringen av levetiracetam i løpet av en normal 4-timers dialyse var 51 %.

Nedsatt leverfunksjon

Hos personer med mild og moderat nedsatt leverfunksjon var det ingen relevant endring i levetiracetam clearance. Hos de fleste personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon var clearance av levetiracetam redusert med mer enn 50 % på grunn av en samtidig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

Barn (4 til 12 år)

Etter inntak av én enkelt oral dose (20 mg/kg) til barn med epilepsi (6 til 12 år), var halveringstiden av levetiracetam 6,0 timer. Tilsynelatende clearance justert for kroppsvekt var ca. 30 % høyere enn hos voksne med epilepsi.

Etter inntak av gjentatt oral dosering (20 til 60 mg/kg/dag) til barn med epilepsi (4 til 12 år), ble levetiracetam raskt absorbert. Maksimal plasmakonsentrasjon ble observert 0,5 til 1,0 time etter dosering. Lineære og doseproporsjonale økninger ble sett for maksimale plasmakonsentrasjoner og areal under kurven. Elimineringshalveringstiden var ca. 5 timer. Tilsynelatende totalclearance var 1,1 ml/min/kg.

Spedbarn og barn (1 måned til 4 år)

Etter inntak av én enkeltdose (20 mg/kg) av en 100 mg/ml mikstur til barn med epilepsi (1 måned til 4 år), ble levetiracetam raskt absorbert og maksimal plasmakonsentrasjon ble sett ca. 1 time etter

dosering. De farmakokinetiske resultatene indikerte at halveringstiden var kortere (5,3 t) enn for voksne (7,2 t) og tilsynelatende clearance var raskere (1,5 ml/min/kg) enn for voksne (0,96 ml/min/kg).

I analyser av populasjonsfarmakokinetikk utført for pasienter i alderen fra 1 måned til 16 år var kroppsvekt signifikant korrelert til tilsynelatende clearance (clearance økte med økende kroppsvekt) og tilsynelatende distribusjonsvolum. Alder påvirket også begge parametre. Denne effekten var uttalt for de yngste spebarna, og avtok med økende alder, til den ble neglisjerbar omtrent ved 4 års alder.

I begge analysene av populasjonsfarmakokinetikk var det en ca. 20 % økning av tilsynelatende clearance av levetiracetam når det ble gitt samtidig med et enzyminduserende antiepileptikum.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet og karsinogent potensial.

Bivirkninger som ikke var observert i kliniske studier men sett i rotte og i mindre grad hos mus ved eksponeringsnivåer som tilsvarer eksponeringsnivåer hos menneske og med mulig relevans for klinisk bruk var leverforandringer som indikerer en adaptiv respons som vektøkning og centrilobulær hypertrofi, fettinfiltrasjon og forhøyede leverenzymmer i plasma.

Ingen bivirkninger på fertilitet eller reproduksjonsevne ble observert hos hannrotter eller hunnrotter ved doser på opptil 1800 mg/kg/dag (x 6 maksimal anbefalt dose til mennesker ("MRHD")) på basis av mg/m² eller eksponering) hos foreldre og F1 generasjonen.

To studier av embryo-føtal utvikling ("EFD") ble utført hos rotter med doser på 400, 1200 og 3600 mg/kg/dag. Ved 3600 mg/kg/dag var det, i bare en av de 2 EFD-studiene, en liten nedgang i fostervekt assosiert med en marginal økning i skjelettforandringer/mindre anomalier. Det var ingen effekt på embryomortalitet og ingen økt insidens av misdannelser. NOAEL ("No Observed Adverse Effect Level") var 3600 mg/kg/dag for drektige hunnrotter (x 12 maksimalt anbefalt dose til mennesker ("MRHD")) på basis av mg/m²) og 1200 mg/kg/dag for fostre.

Fire studier av embryo-føtal utvikling ble utført hos kanin med doser på 200, 600, 800, 1200 og 1800 mg/kg/dag. Dosenivået på 1800 mg/kg/dag induserte en markert toksisitet hos morydyrene og en reduksjon i fostervekt assosiert med økt insidens av fostre med kardiovaskulære-/skjelettanomalier. NOAEL var < 200 mg/kg/dag for morydyrene og 200 mg/kg/dag for fostrene (tilsvarende maksimalt anbefalt dose til mennesker ("MRHD")) på basis av mg/m²).

En studie av peri- og post-natal utvikling ble utført hos rotter med levetiracetam doser på 70, 350 og 1800 mg/kg/dag. NOAEL var ≥ 1800 mg/kg/dag for F0 hunnene, og for overlevelse, vekst og utvikling av F1-avkommet opptil avvenning (x 6 maksimal anbefalt dose til mennesker ("MRHD")) på basis av mg/m²).

Neonatale og juvenile dyrestudier hos rotte og hund viste at det ikke ble sett noen bivirkninger i noen av standard endepunktene for utvikling eller modning ved doser opptil 1800 mg/kg/dag (x 6 – 17 maksimal anbefalt dose til mennesker ("MRHD")) på basis av mg/m²).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Metyl parahydroksybenzoat (E218)
Propyl parahydroksybenzoat (E216)
Acesulfamkalium (E950)
Druesmak
Citronsyremonohydrat
Natriumhydroksid
Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

Ferdig produkt: 36 måneder

Etter første åpning: 4 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar flasken i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

300 ml brun glassflaske (type III) med en hvit barnesikker lukning (polypropylen) i en pappeske som også inneholder en 10 ml gradert oral sprøyte (polypropylen, polyetylen) og en adapter for sprøyten (polyetylen).

150 ml brun glassflaske (type III) med en hvit barnesikker lukning (polypropylen) i en pappeske som også inneholder en 3 ml gradert oral sprøyte (polypropylen, polyetylen) og en adapter for sprøyten (polyetylen).

150 ml brun glassflaske (type III) med en hvit barnesikker lukning (polypropylen) i en pappeske som også inneholder en 1 ml gradert oral sprøyte (polypropylen, polyetylen) og en adapter for sprøyten (polyetylen).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland
info@ratiopharm.de

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/702/001

EU/1/11/702/002

EU/1/11/702/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. august 2011

Dato for siste fornyelse: 28. april 2016

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**Ytterkartong for blisterpakninger****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Levetiracetam ratiopharm 250 mg filmdrasjerte tabletter
levetiracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 250 mg levetiracetam

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

20 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
50 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland
info@ratiopharm.de

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/702/004
EU/1/11/702/005
EU/1/11/702/006
EU/1/11/702/007
EU/1/11/702/008

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Levetiracetam ratiopharm 250 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Etikett på mellompakning for multipakninger innpakket i gjennomsiktig folie – inkludert blue box

1. LEGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam ratiopharm 250 mg filmdrasjerte tabletter
levetiracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 250 mg levetiracetam

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

Multipakning: 200 (2 pakker med 100) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP
Se ytterkartong

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland
info@ratiopharm.de

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/702/009

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot
Se ytterkartong

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSNORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSNORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Multipakning for blisterpakninger – uten blue box

1. LEGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam ratiopharm 250 mg filmdrasjerte tabletter
levetiracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 250 mg levetiracetam

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

100 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning. Skal ikke selges separat

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland
info@ratiopharm.de

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/702/009

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Levetiracetam ratiopharm 250 mg

17. SIKKERHETSNORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSNORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

Blister

1. LEGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam ratiopharm 250 mg filmdrasjerte tabletter
levetiracetam

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ratiopharm

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**Ytterkartong for blisterpakninger****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Levetiracetam ratiopharm 500 mg filmdrasjerte tabletter
levetiracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 500 mg levetiracetam

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)****Filmdrasjert tablett**

20 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
50 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter
80 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland
info@ratiopharm.de

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/702/010
EU/1/11/702/011
EU/1/11/702/012
EU/1/11/702/013
EU/1/11/702/014
EU/1/11/702/015

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Levetiracetam ratiopharm 500 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Etikett på mellompakning for multipakninger innpakket i gjennomsiktig folie – inkludert blue box

1. LEGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam ratiopharm 500 mg filmdrasjerte tabletter
levetiracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 500 mg levetiracetam

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

Multipakning: 200 (2 pakker med 100) filmdrasjerte tabletter

Multipakning: 120 (2 pakker med 60) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Se ytterkartong

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland
info@ratiopharm.de

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/11/702/016
EU/1/11/702/017

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER
--

Lot
Se ytterkartong

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Multipakning for blisterpakninger – uten blue box

1. LEGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam ratiopharm 500 mg filmdrasjerte tabletter
levetiracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 500 mg levetiracetam

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

100 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning. Skal ikke selges separat

60 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning. Skal ikke selges separat

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland
info@ratiopharm.de

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/11/702/016
EU/1/11/702/017

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER
--

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Levetiracetam ratiopharm 500 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

Blister

1. LEGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam ratiopharm 500 mg filmdrasjerte tabletter
levetiracetam

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ratiopharm

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**Ytterkartong for blisterpakninger****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Levetiracetam ratiopharm 750 mg filmdrasjerte tabletter
levetiracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 750 mg levetiracetam

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

20 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
50 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter
80 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland
info@ratiopharm.de

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/702/018
EU/1/11/702/019
EU/1/11/702/020
EU/1/11/702/021
EU/1/11/702/022
EU/1/11/702/023

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Levetiracetam ratiopharm 750 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Etikett på mellompakning for multipakninger innpakket i gjennomsiktig folie – inkludert blue box

1. LEGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam ratiopharm 750 mg filmdrasjerte tabletter
levetiracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 750 mg levetiracetam

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

Multipakning: 200 (2 pakker med 100) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP
Se ytterkartong

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland
info@ratiopharm.de

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/11/702/024

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER
--

Lot
Se ytterkartong

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Multipakning for blisterpakninger – uten blue box

1. LEGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam ratiopharm 750 mg filmdrasjerte tabletter
levetiracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 750 mg levetiracetam

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

100 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning. Skal ikke selges separat

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland
info@ratiopharm.de

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/11/702/024

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER
--

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Levetiracetam ratiopharm 750 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

Blister

1. LEGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam ratiopharm 750 mg filmdrasjerte tabletter
levetiracetam

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ratiopharm

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**Ytterkartong for blisterpakninger****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Levetiracetam ratiopharm 1000 mg filmdrasjerte tabletter
levetiracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1000 mg levetiracetam

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

10 filmdrasjerte tabletter
20 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
50 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland
info@ratiopharm.de

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/702/025
EU/1/11/702/026
EU/1/11/702/027
EU/1/11/702/028
EU/1/11/702/029
EU/1/11/702/030

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Levetiracetam ratiopharm 1000 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Etikett på mellompakning for multipakninger innpakket i gjennomsiktig folie – inkludert blue box

1. LEGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam ratiopharm 1000 mg filmdrasjerte tabletter
levetiracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1000 mg levetiracetam

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

Multipakning: 200 (2 pakker med 100) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP
Se ytterkartong

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland
info@ratiopharm.de

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/11/702/031

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER
--

Lot
Se ytterkartong

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Multipakning for blisterpakninger – uten blue box

1. LEGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam ratiopharm 1000 mg filmdrasjerte tabletter
levetiracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1000 mg levetiracetam

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

100 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning. Skal ikke selges separat

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland
info@ratiopharm.de

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/11/702/031

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER
--

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Levetiracetam ratiopharm 1000 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

Blister

1. LEGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam ratiopharm 1000 mg filmdrasjerte tabletter
levetiracetam

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ratiopharm

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**Ytterkartong for flaske – 300 ml (10 ml sprøyte)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml mikstur
levetiracetam

Til voksne og barn fra og med 4 år.

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml mikstur inneholder 100 mg levetiracetam

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder metyl og propylparahydroksybenzoat og kalium.
Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Mikstur

300 ml mikstur

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Bruk 10 ml-sprøyten som ligger i pakningen.

[Tekst for piktogram]

300 ml 10 ml 4+ år

Tas på følgende måte:

[Boks for forskrevet dose]

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Må brukes innen 4 måneder etter første åpning av flasken

Første åpning:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar flasken i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/702/001

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:

SN:

NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Flaske-etikett – 300 ml (10 ml sprøyte)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml mikstur
levetiracetam

Til voksne og barn fra og med 4 år.

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml mikstur inneholder 100 mg levetiracetam

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder metyl og propylparahydroksybenzoat og kalium.
Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Mikstur

300 ml mikstur

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Bruk 10 ml-sprøyten som ligger i pakningen.

[Tekst for piktogram]

300 ml 10 ml 4+ år

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Må brukes innen 4 måneder etter første åpning av flasken

Første åpning:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar flasken i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/702/001

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****I tilfelle ingen ytre emballasje brukes**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**I tilfelle ingen ytre emballasje brukes**

PC:

SN:

NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**Ytterkartong for flaske – 150 ml (3 ml sprøyte)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml mikstur
levetiracetam

Til barn fra og med 6 måneder opptil 4 år.

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml mikstur inneholder 100 mg levetiracetam

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder metyl og propylparahydroksybenzoat og kalium.
Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Mikstur

150 ml mikstur

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Bruk 3 ml-sprøyten som ligger i pakningen.

[Tekst for piktogram]

150 ml 3 ml 6–48 måneder

Tas på følgende måte:

[Boks for forskrevet dose]

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Må brukes innen 4 måneder etter første åpning av flasken.

Første åpning:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar flasken i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/702/002

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:

SN:

NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Flaske-etikett – 150 ml (3 ml sprøyte)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml mikstur
levetiracetam

Til barn fra og med 6 måneder opptil 4 år.

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml mikstur inneholder 100 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder metyl og propylparahydroksybenzoat og kalium.
Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Mikstur

150 ml mikstur

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Bruk 3 ml-sprøyten som ligger i pakningen.

[Tekst for piktogram]

150 ml 3 ml 6–48 måneder

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Må brukes innen 4 måneder etter første åpning av flasken.

Første åpning:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar flasken i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/702/002

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

I tilfelle ingen ytre emballasje brukes

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

I tilfelle ingen ytre emballasje brukes

PC:

SN:

NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**Ytterkartong for flaske – 150 ml (1 ml sprøyte)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml mikstur
levetiracetam

Til barn fra og med 1 måned opptil 6 måneder.

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml mikstur inneholder 100 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder metyl og propylparahydroksybenzoat og kalium.
Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Mikstur

150 ml mikstur

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk
Bruk 1 ml-sprøyten som ligger i pakningen.

[Tekst for piktogram]

150 ml 1 ml 1–6 måneder

Tas på følgende måte:

[Boks for forskrevet dose]

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Må brukes innen 4 måneder etter første åpning av flasken.

Første åpning:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar flasken i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/702/003

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:

SN:

NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Flaske-etikett – 150 ml (1 ml sprøyte)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml mikstur
levetiracetam

Til barn fra og med 1 måned opptil 6 måneder.

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml mikstur inneholder 100 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder metyl og propylparahydroksybenzoat og kalium.
Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Mikstur

150 ml mikstur

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Bruk 1 ml-sprøyten som ligger i pakningen.

[Tekst for piktogram]

150 ml 1 ml 1–6 måneder

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Må brukes innen 4 måneder etter første åpning av flasken

Første åpning:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar flasken i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/702/003

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

I tilfelle ingen ytre emballasje brukes

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

I tilfelle ingen ytre emballasje brukes

PC:

SN:

NN:

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Levetiracetam ratiopharm 250 mg filmdrasjerte tabletter
Levetiracetam ratiopharm 500 mg filmdrasjerte tabletter
Levetiracetam ratiopharm 750 mg filmdrasjerte tabletter
Levetiracetam ratiopharm 1000 mg filmdrasjerte tabletter

levetiracetam

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du eller barnet ditt begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Levetiracetam ratiopharm er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Levetiracetam ratiopharm
3. Hvordan du bruker Levetiracetam ratiopharm
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Levetiracetam ratiopharm
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Levetiracetam ratiopharm er og hva det brukes mot

Levetiracetam er et antiepileptikum (et legemiddel som brukes til å behandle epilepsianfall).

Levetiracetam ratiopharm brukes:

- som eneste behandling hos voksne og ungdom fra 16 år med nylig diagnostisert epilepsi, for å behandle en spesiell form for epilepsi. Epilepsi er en tilstand der pasienten har gjentatte anfall. Levetiracetam brukes ved en epilepsiform der anfallene først bare påvirker den ene siden av hjernen, men som deretter kan spre seg til større deler av begge sider av hjernen (partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering). Levetiracetam gis til deg av legen for å redusere antall anfall.
- som tilleggsbehandling til andre antiepileptika for å behandle:
 - partielle anfall med eller uten sekundær generalisering hos voksne, ungdom, barn og spedbarn fra 1 måneds alder
 - myoklone anfall (kortvarige, støtlignende rykninger i en muskel eller en muskelgruppe) hos voksne og ungdom fra 12 år med juvenil myoklon epilepsi
 - primære generaliserte tonisk-kloniske anfall (store anfall, inkludert tap av bevissthet) hos voksne og ungdom fra 12 år med idiopatisk generalisert epilepsi (typen epilepsi som antas å være genetisk).

2. Hva du må vite før du bruker Levetiracetam ratiopharm

Bruk ikke Levetiracetam ratiopharm

- dersom du er allergisk overfor levetiracetam, pyrrolidonderivater eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Levetiracetam ratiopharm

- dersom du har nyreproblemer, følg legens instruksjoner. Han/hun kan avgjøre om dosen din bør endres.
- ta kontakt med legen din dersom du merker at barnet ditt vokser saktere eller at det skjer en uventet pubertetsutvikling.
- noen få personer som blir behandlet med antiepileptika slik som Levetiracetam ratiopharm har hatt tanker om å skade seg selv eller begå selvmord. Ta kontakt med legen din dersom du har noen symptomer på depresjon og/eller selvmordstanker.
- Dersom noen i familien din eller du selv har hatt uregelmessig hjerterytme (synlig på et elektrokardiogram), eller hvis du har en sykdom og/eller får en behandling som gjør deg utsatt for uregelmessige hjerteslag eller forstyrrelser i saltbalansen.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom noen av de følgende bivirkningene blir alvorlige eller varer lenger enn noen få dager:

- Unormale tanker, du er irritabel eller reagerer mer aggressivt enn vanlig, eller hvis du eller din familie og venner merker viktige endringer i sinnsstemning eller atferd.
- Forverring av epilepsi:
Anfallene dine kan i sjeldne tilfeller bli verre eller forekomme oftere, og da først og fremst i den første måneden etter oppstart av behandlingen eller etter økning av dosen.
Ved en svært sjelden form for epilepsi som oppstår tidlig (epilepsi forbundet med SCN8A-mutasjoner) og som forårsaker flere typer anfall og tap av ferdigheter, kan du oppleve at anfallene fortsetter eller blir verre i løpet av behandlingen.

Kontakt lege så snart som mulig hvis du får noen av disse nye symptomene mens du bruker Levetiracetam ratiopharm.

Barn og ungdom

- Levetiracetam ratiopharm skal ikke brukes som eneste behandling (monoterapi) til barn og ungdom under 16 år.

Andre legemidler og Levetiracetam ratiopharm

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Ta ikke makrogol (en type avføringsmiddel) den siste timen før du skal ta levetiracetam eller den første timen etter at du har tatt levetiracetam, fordi dette kan føre til nedsatt effekt.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Levetiracetam kan brukes under graviditet kun hvis det anses som nødvendig etter nøye vurdering av lege.

Du skal ikke avslutte behandlingen uten å ha diskutert dette med lege.

En risiko for at det ufødte barnet ditt kan få medfødte misdannelser kan ikke utelukkes helt.

Amming anbefales ikke under behandling.

Kjøring og bruk av maskiner

Du må bare kjøre bil eller utføre risikofylt arbeide når det er trygt for deg. Legemidler kan påvirke din evne til å kjøre bil eller utføre risikofylt arbeide. Les informasjonen i pakningsvedlegget nøye. Er du i tvil må du snakke med lege eller apotek.

Levetiracetam ratiopharm kan påvirke din evne til å kjøre eller betjene verktøy eller maskiner, fordi det kan gjøre deg søvnig. Det er mer sannsynlig at dette forekommer i begynnelsen av behandlingen eller etter doseøkning. Du bør ikke kjøre eller bruke maskiner før det er fastslått at din evne til å utføre slike aktiviteter ikke blir påvirket.

3. Hvordan du bruker Levetiracetam ratiopharm

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Ta det antall tabletter som legen har forskrevet.

Levetiracetam ratiopharm må tas to ganger daglig, én gang om morgenen og én gang om kvelden, til omtrent samme tid hver dag.

Tilleggsbehandling og monoterapi (fra og med 16 år)

- **Voksne (≥ 18 år) og ungdom (12 til 17 år) som veier 50 kg eller mer:**
Anbefalt dose: mellom 1000 mg og 3000 mg hver dag.
Når du første gang begynner å ta Levetiracetam ratiopharm vil legen din forskrive en **lavere dose** i 2 uker før du får den laveste daglige dosen.
Eksempel: Hvis den daglige dosen er tenkt å være 1000 mg, er den lave startdosen 1 tablett på 250 mg om morgenen og 1 tablett på 250 mg om kvelden, og dosen økes gradvis til den blir 1000 mg daglig etter 2 uker.
- **Ungdom (12 til 17 år) som veier 50 kg eller mindre:**
Legen vil forskrive den legemiddelformen av Levetiracetam ratiopharm som egner seg best ut fra vekt og dose.

Doser til spedbarn (1 måned til 23 måneder) og barn (2 til 11 år) som veier mindre enn 50 kg.

Legen din vil forskrive den mest egnede farmasøytiske beredningsform av Levetiracetam ratiopharm i henhold til alder, vekt og dose.

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml mikstur er en mer egnet legemiddelform til småbarn og barn under 6 års alder og til barn og ungdom (6 til 17 år) som veier mindre enn 50 kg og når den nøyaktige dosen ikke kan gis med tabletter.

Administrasjonsmåte

Levetiracetam ratiopharm filmdrasjerte tabletter svelges med en tilstrekkelig mengde væske (for eksempel et glass vann). Du kan ta Levetiracetam ratiopharm med eller uten mat. Etter oral administrering vil det kunne kjennes en bitter smak av levetiracetam.

Behandlingens varighet

- Levetiracetam er beregnet til kronisk behandling. Du bør fortsette behandling med Levetiracetam ratiopharm så lenge som lege din har sagt.
- Ikke avbryt behandling uten anbefaling fra legen din fordi dette kan føre til flere anfall.

Dersom du tar for mye av Levetiracetam ratiopharm

Kontakt lege, sykehus eller Giftinformasjonen (tlf. 22 59 13 00) hvis du har fått i deg for mye legemiddel eller hvis barn har fått i seg legemiddel ved et uhell. For andre spørsmål om legemidlet, kontakt lege eller apotek.

Mulige bivirkninger ved en overdose med Levetiracetam ratiopharm er søvnighet, agitasjon, aggresjon, nedsatt årvåkenhet, hemming av pusten og koma.

Kontakt legen din hvis du har tatt flere tabletter enn du skulle. Legen din vil bestemme den best mulige behandlingen av overdose.

Dersom du har glemt å ta Levetiracetam ratiopharm

Ta kontakt med legen din hvis du har glemt en eller flere doser.

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt tablett.

Dersom du avbryter behandling med Levetiracetam ratiopharm

Levetiracetam ratiopharm skal nedtrappes gradvis for å unngå en økning i anfall dersom behandlingen avsluttes. Hvis legen bestemmer at behandlingen med Levetiracetam ratiopharm skal avsluttes, vil han/hun instruere deg i hvordan du gradvis trapper ned behandlingen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege umiddelbart eller oppsøk nærmeste legevakt dersom du opplever:

- svekkelse, føler deg ør eller svimmel eller har problemer med å puste, fordi dette kan være tegn på en alvorlig allergisk (anafylaktisk) reaksjon
- hevelse i ansikt, lepper, tunge eller svelg (Quinckes ødem)
- influensalignende symptomer og utslett i ansiktet, etterfulgt av utbredt utslett med feber, økte nivåer av leverenzymene sett i blodprøver og økt mengde av en type hvite blodceller (eosinofili) og forstørrede lymfeknuder (legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS))
- symptomer som lite urinvolum, tretthet, kvalme, oppkast, forvirring og hevelser i bein, ankler eller føtter, fordi dette kan være tegn på plutselig nedsatt nyrefunksjon
- hudutslett som kan bli til blemmer og ser ut som små blinker (flekker som er mørke i midten med lysere områder rundt, og med en mørk ring rundt kanten) (*erythema multiforme*)
- utbredt utslett med blemmer og hudavskalling, spesielt rundt munn, nese, øyne og kjønnsorganer (*Stevens-Johnsons syndrom*)
- en mer alvorlig form for utslett som forårsaker hudavskalling på mer enn 30 % av kroppsoverflaten (*toksisk epidermal nekrolyse*)
- tegn på alvorlige mentale forandringer eller hvis noen rundt deg legger merke til tegn på forvirring, søvnighet, hukommelsestap, svekket hukommelse (glemsomhet), unormal atferd eller andre tegn på nevrologiske forstyrrelser, inkludert ufrivillige eller ukontrollerte muskelbevegelser. Dette kan være symptomer på encefalopati.

Bivirkningene som oftest er rapportert er forkjølelse, søvnighet, hodepine, utmattelse og svimmelhet. I begynnelsen av behandlingen eller ved økning av dosen kan bivirkninger som søvnighet, tretthet og svimmelhet være mer vanlig. Disse effektene bør imidlertid avta over tid.

Svært vanlige: forekommer hos flere enn 1 av 10 personer

- forkjølelse
- søvnighet, hodepine

Vanlige: forekommer hos opptil 1 av 10 personer

- anoreksi (manglende matlyst)
- depresjon, fiendtlighet eller aggresjon, angst, søvnløshet, nervøsitet eller irritabilitet
- krampe, balanseforstyrrelser (forstyrrelser i likevektsansen), svimmelhet (følelse av ustøhet), mangel på energi og entusiasme (letargi), ufrivillig skjelving
- svimmelhet (følelse av at "det går rundt")
- hoste
- buksmerter, diaré, fordøyelsesplager (dyspepsi), oppkast, kvalme
- utslett
- kraftløshet/utmattelse (tretthet)

Mindre vanlige: forekommer hos opptil 1 av 100 personer

- nedsatt antall blodplater, nedsatt antall hvite blodceller
- vekttap, vektøkning
- selvmordsforsøk og selvmordstanker, mental ubalanse, unormal atferd, hallusinasjoner, sinne, forvirring, panikkanfall, følelsesmessig ustabilitet/humørsvingninger, uro

- hukommelsestap, svekket hukommelse (glemsomhet), nedsatt koordinasjon av bevegelser, kribling (parestesi), problemer med å holde på oppmerksomheten (konsentrasjonssvikt)
- dobbeltsyn, uklart syn
- økte/unnormale verdier i leverfunksjonstester
- håravfall, eksem, kløe
- muskelsvakhet, muskelsmerter
- skade

Sjeldne: forekommer hos opptil 1 av 1000 personer

- infeksjon
- nedsatt antall av alle typer blodceller
- alvorlige allergiske reaksjoner (DRESS: en anafylaktisk reaksjon, det vil si en alvorlig og viktig allergisk reaksjon. Quinckes ødem: hevelse i ansikt, lepper, tunge og svelg)
- nedsatt mengde natrium i blodet
- selvmord, personlighetsforstyrrelser (atferdsproblemer), unormal tankegang (langsom tankegang, konsentrasjonsvansker)
- akutt forvirring (delirium)
- hjernesykdom (encefalopati). Se underavsnittet “Kontakt lege umiddelbart” for en detaljert beskrivelse av symptomer
- anfall kan bli verre eller forekomme oftere
- ukontrollerte muskelpasmer som påvirker hodet, kroppen, armer og bein, problemer med å kontrollere bevegelser, hyperkinesi (hyperaktivitet)
- endring i hjerterytmen (elektrokardiogram)
- betennelse i bukspyttkjertelen
- leversvikt, leverbetennelse (hepatitt)
- plutselig svekkelse av nyrefunksjonen
- hudutslett som kan bli til blemmer og ser ut som små blinker (flekker som er mørke i midten med lysere områder rundt, og med en mørk ring rundt kanten) (*erythema multiforme*), utbredt utslett med blemmer og hudavskalling, spesielt rundt munn, nese, øyne og kjønnsorganer (*Stevens-Johnsons syndrom*) og en mer alvorlig form som forårsaker hudavskalling på mer enn 30 % av kroppsoverflaten (*toksisk epidermal nekrolyse*)
- rabdomyolyse (nedbryting av muskelvev) og økt mengde kreatinfosfokinase i blodet. Forekomsten er betydelig høyere hos japanske pasienter enn hos ikke-japanske pasienter.
- halting eller vanskeligheter med å gå.
- kombinasjon av feber, muskelstivhet, ustabil blodtrykk og hjerterytme, forvirring, lavt bevissthetsnivå (kan være tegn på en tilstand kalt *malignt nevroleptikasyndrom*). Forekomsten er signifikant høyere hos japanske pasienter sammenlignet med ikke-japanske pasienter.

Svært sjeldne: forekommer hos opptil 1 av 10 000 personer

- gjentatte uønskede tanker eller følelser eller trang til å gjøre noe om og om igjen (tvangslidelse, også kalt OCD).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Levetiracetam ratiopharm

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blister etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Levetiracetam ratiopharm

Virkestoff er levetiracetam.

Én filmdrasjert tablett Levetiracetam ratiopharm 250 mg inneholder 250 mg levetiracetam.

Én filmdrasjert tablett Levetiracetam ratiopharm 500 mg inneholder 500 mg levetiracetam.

Én filmdrasjert tablett Levetiracetam ratiopharm 750 mg inneholder 750 mg levetiracetam.

Én filmdrasjert tablett Levetiracetam ratiopharm 1000 mg inneholder 1000 mg levetiracetam.

- Andre innholdsstoffer er:

Tablettkjerne:

Makrogol 6000, vannfri kolloidal silika, krysspovidon, cellulosepulver, magnesiumstearat.

Filmdrasjering:

Levetiracetam ratiopharm 250 mg

poly(vinylalkohol), titandioksid (E171), makrogol, talkum, blå indigokarmin aluminium lake (E132).

Levetiracetam ratiopharm 500 mg

Hypromellose (E464), mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), makrogol 40 stearat type I, anatas-titandioksid (E171), gult jernoksid (E172)

Levetiracetam ratiopharm 750 mg

Hypromellose (E464), mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), makrogol 40 stearat type I, anatas-titandioksid (E171), gult jernoksid (E172), rødt jernoksid (E172)

Levetiracetam ratiopharm 1000 mg

Hypromellose (E464), mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), makrogol 40 stearat type I, titandioksid (E171)

Hvordan Levetiracetam ratiopharm ser ut og innholdet i pakningen

Levetiracetam ratiopharm 250 mg

Filmdrasjerte tabletter er blå, avlange og med delestrek på en side og leveres i pakninger med 20, 30, 50, 60 eller 100 filmdrasjerte tabletter eller multipakninger med 200 (2 pakninger med 100) filmdrasjerte tabletter.

Levetiracetam ratiopharm 500 mg

Filmdrasjerte tabletter er gule, ovale og med delestrek på en side og leveres i pakninger med 10, 20, 30, 50, 60 eller 100 filmdrasjerte tabletter eller multipakninger med 120 (2 pakninger med 60) eller 200 (2 pakninger med 100) filmdrasjerte tabletter.

Levetiracetam ratiopharm 750 mg

Filmdrasjerte tabletter er lyserøde, avlange og med delestrek på begge sider og leveres i pakninger med 20, 30, 50, 60, 80 eller 100 filmdrasjerte tabletter eller multipakninger med 200 (2 pakninger med 100) filmdrasjerte tabletter.

Levetiracetam ratiopharm 1000 mg

Filmdrasjerte tabletter er hvite, avlange og med delestrek på begge sider og leveres i pakninger med 10, 20, 30, 50, 60 eller 100 filmdrasjerte tabletter eller multipakninger med 200 (2 pakninger med 100) filmdrasjerte tabletter.

Tablettene kan deles i to like halvdeler.

Ikke alle pakninger vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland
E-post: info@ratiopharm.de

Tilvirker:
Merckle GmbH
Ludwig-Merckle- Straße 3
89143 Blaubeuren
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 73140202

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel.: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp.z.o.o

Tél: +34 913873280

France

Teva Santé

Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland

Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.

Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.

Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.

Ελλάδα

Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā

Tel: +371 67323666

Tel: +48 223459300

Portugal

ratiopharm, Comércio e Indústria de Produtos

Farmacêuticos Lda.

Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.

Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.

Tel: +386 15890390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy

Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB

Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland

Ireland

Tel: +44 2075407117

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {måned ÅÅÅÅ}{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Levetiracetam ratiopharm 100 mg/ml mikstur

levetiracetam

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du eller barnet ditt begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Levetiracetam ratiopharm er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Levetiracetam ratiopharm
3. Hvordan du bruker Levetiracetam ratiopharm
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Levetiracetam ratiopharm
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Levetiracetam ratiopharm er og hva det brukes mot

Vær oppmerksom på at legen kan ha foreskrevet legemidlet til en annen bruk og/eller med en annen dosering enn angitt i pakningsvedlegget. Følg alltid legens forskrivning som er angitt på apoteketiketten.

Levetiracetam er et antiepileptikum (et legemiddel som brukes til å behandle epilepsianfall).

Levetiracetam ratiopharm brukes:

- som eneste behandling hos voksne og ungdom fra 16 år med nylig diagnostisert epilepsi, for å behandle en spesiell form for epilepsi. Epilepsi er en tilstand der pasienten har gjentatte anfall. Levetiracetam brukes ved en epilepsiform der anfallene først bare påvirker den ene siden av hjernen, men som deretter kan spre seg til større deler av begge sider av hjernen (partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering). Levetiracetam gis til deg av legen for å redusere antall anfall.
- som tilleggsbehandling til andre antiepileptika for å behandle:
 - partielle anfall med eller uten sekundær generalisering hos voksne, ungdom, barn og spedbarn fra 1 måneds alder
 - myoklone anfall (kortvarige, støtliggende rykninger i en muskel eller en muskelgruppe) hos voksne og ungdom fra 12 år med juvenil myoklon epilepsi
 - primære generaliserte tonisk-kloniske anfall (store anfall, inkludert tap av bevissthet) hos voksne og ungdom fra 12 år med idiopatisk generalisert epilepsi (typen epilepsi som antas å være genetisk).

2. Hva du må vite før du bruker Levetiracetam ratiopharm

Bruk ikke Levetiracetam ratiopharm

- dersom du er allergisk overfor levetiracetam, pyrrolidonderivater eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Levetiracetam ratiopharm

- dersom du har nyreproblemer, følg legens instruksjoner. Han/hun kan avgjøre om dosen din bør endres.
- ta kontakt med legen din dersom du merker at barnet ditt vokser saktere eller at det skjer en uventet pubertetsutvikling.
- noen få personer som blir behandlet med antiepileptika slik som Levetiracetam ratiopharm har hatt tanker om å skade seg selv eller begå selvmord. Ta kontakt med legen din dersom du har noen symptomer på depresjon og/eller selvmordstanker.
- Dersom noen i familien din eller du selv har hatt uregelmessig hjerterytme (synlig på et elektrokardiogram), eller hvis du har en sykdom og/eller får en behandling som gjør deg utsatt for uregelmessige hjerteslag eller forstyrrelser i saltbalansen.
-

Rådfør deg med lege eller apotek dersom noen av de følgende bivirkningene blir alvorlige eller varer lenger enn noen få dager:

- Unormale tanker, du er irritabel eller reagerer mer aggressivt enn vanlig, eller hvis du eller din familie og venner merker viktige endringer i sinnsstemning eller atferd.
- Forverring av epilepsi:
Anfallene dine kan i sjeldne tilfeller bli verre eller forekomme oftere, og da først og fremst i den første måneden etter oppstart av behandlingen eller etter økning av dosen.
Ved en svært sjelden form for epilepsi som oppstår tidlig (epilepsi forbundet med SCN8A-mutasjoner) og som forårsaker flere typer anfall og tap av ferdigheter, kan du oppleve at anfallene fortsetter eller blir verre i løpet av behandlingen.

Kontakt lege så snart som mulig hvis du får noen av disse nye symptomene mens du bruker Levetiracetam ratiopharm.

Barn og ungdom

- Levetiracetam ratiopharm skal ikke brukes som eneste behandling (monoterapi) til barn og ungdom under 16 år.

Andre legemidler og Levetiracetam ratiopharm

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Ta ikke makrogol (en type avføringsmiddel) den siste timen før du skal ta levetiracetam eller den første timen etter at du har tatt levetiracetam, fordi dette kan føre til nedsatt effekt.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Levetiracetam kan brukes under graviditet kun hvis det anses som nødvendig etter nøye vurdering av lege.

Du skal ikke avslutte behandlingen uten å ha diskutert dette med lege. En risiko for at det ufødte barnet ditt kan få medfødte misdannelser kan ikke utelukkes helt.

Amming anbefales ikke under behandling.

Kjøring og bruk av maskiner

Du må bare kjøre bil eller utføre risikofylt arbeide når det er trygt for deg. Legemidler kan påvirke din evne til å kjøre bil eller utføre risikofylt arbeide. Les informasjonen i pakningsvedlegget nøye. Er du i tvil må du snakke med lege eller apotek.

Levetiracetam ratiopharm kan påvirke din evne til å kjøre eller betjene verktøy eller maskiner, fordi det kan gjøre deg søvnig. Det er mer sannsynlig at dette forekommer i begynnelsen av behandlingen

eller etter doseøkning. Du bør ikke kjøre eller bruke maskiner før det er fastslått at din evne til å utføre slike aktiviteter ikke blir påvirket.

Levetiracetam ratiopharm inneholder metylparahydroksybenzoat, propylparahydroksybenzoat, kalium og natrium

Levetiracetam ratiopharm mikstur inneholder metyl parahydroksybenzoat (E218) og propyl parahydroksybenzoat (E216) som kan gi allergiske reaksjoner (muligens først etter en stund). Dette legemidlet inneholder 1,2 mmol (eller 46,65 mg) kalium per 15 ml. Dette må tas med i betraktning for pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller pasienter som går på en kontrollert kaliumdiett.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 15 ml, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Levetiracetam ratiopharm

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Levetiracetam ratiopharm må tas to ganger daglig, én gang om morgenen og én gang om kvelden, til omtrent samme tid hver dag.

Ta miksturen slik som legen har forskrevet.

Monoterapi (fra og med 16 år)

Voksne (≥18 år) og ungdom (fra og med 16 år):

Mål opp riktig dose ved hjelp av 10 ml sprøyten som finnes i kartongen.

Anbefalt dose: Levetiracetam ratiopharm må tas to ganger daglig, fordelt på to like doser, der hver individuelle dose er på mellom 5 ml (500 mg) og 15 ml (1500 mg).

Når du første gang begynner å ta Levetiracetam ratiopharm vil legen din forskrive en **lavere dose** i 2 uker før du får den laveste daglige dosen.

Tilleggsbehandling

Doser til voksne og unge (12 til 17 år)s:

Mål opp riktig dose ved hjelp av 10 ml sprøyten som finnes i kartongen.

Anbefalt dose: Levetiracetam ratiopharm må tas to ganger daglig, fordelt på to like doser, der hver individuelle dose er på mellom 5 ml (500 mg) og 15 ml (1500 mg).

Doser til barn fra 6 måneder og eldre:

Legen din vil forskrive den legemiddelformen av Levetiracetam ratiopharm som er best egnet i henhold til alder, vekt og dose.

Før barn fra 6 måneder til 4 år, mål opp riktig dose ved hjelp av 3 ml sprøyten som finnes i kartongen.

Før barn over 4 år, mål opp riktig dose med 10 ml sprøyten som finnes i kartongen.

Anbefalt dose: Levetiracetam ratiopharm må tas to ganger daglig, fordelt på to like doser, der hver individuelle dose er på mellom 0,1 ml (10 mg) og 0,3 ml (30 mg) per kg kroppsvekt. (Se tabell for eksempler på doser).

Doser til barn fra 6 måneder og eldre:

Vekt	Startdose: 0,1 ml/kg to ganger daglig	Maksimal dose: 0,3 ml/kg to ganger daglig
6 kg	0,6 ml to ganger daglig	1,8 ml to ganger daglig
8 kg	0,8 ml to ganger daglig	2,4 ml to ganger daglig
10 kg	1 ml to ganger daglig	3 ml to ganger daglig
15 kg	1,5 ml to ganger daglig	4,5 ml to ganger daglig
20 kg	2 ml to ganger daglig	6 ml to ganger daglig

25 kg	2,5 ml to ganger daglig	7,5 ml to ganger daglig
Fra 50 kg	5 ml to ganger daglig	15 ml to ganger daglig

Doser til spedbarn (fra 1 måned opptil 6 måneder):

For spedbarn fra 1 måned opptil 6 måneder, mål opp riktig dose ved hjelp av **1 ml** sprøyten som finnes i kartongen.

Anbefalt dose: Levetiracetam ratiopharm må tas to ganger daglig, fordelt på to like doser, der hver individuelle dose er på mellom 0,07 ml (7 mg) og 0,21 ml (21 mg) per kg kroppsvekt. (Se tabell for eksempler på doser).

Doser til spedbarn (fra 1 måned opptil 6 måneder):

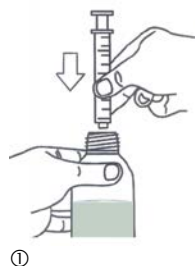
Vekt	Startdose: 0,07 ml/kg to ganger daglig	Maksimal dose: 0,21 ml/kg to ganger daglig
4 kg	0,3 ml to ganger daglig	0,85 ml to ganger daglig
5 kg	0,35 ml to ganger daglig	1,05 ml to ganger daglig
6 kg	0,45 ml to ganger daglig	1,25 ml to ganger daglig
7 kg	0,5 ml to ganger daglig	1,5 ml to ganger daglig

Administrasjonsmåte:

Etter oppmåling av korrekt dose ved hjelp av egnet sprøyte kan Levetiracetam ratiopharm mikstur, oppløsning fortynnes i et glass vann eller i tåteflasken. Du kan ta Levetiracetam ratiopharm med eller uten mat. Etter oral administrering vil det kunne kjennes en bitter smak av levetiracetam.

Bruksanvisning:

- Åpne flasken: trykk på korken og vri mot klokken.
- Ta sprøyten og sett den i flaskeåpningen.
For å gjøre dette må stampelet må være trykket helt ned i sprøyten (figur ①)



①

- Hold flasken og sprøyten helt fast. Snu flasken og sprøyten opp-ned. (figur ②).



②

- Fyll sprøyten med væsken ved å trekke stampelet ned til det graderingsmerket som tilsvarer det antall milliliter (ml) som legen har forskrevet.
- Du kan lese den tilsvarende milliliteren ved begynnelsen på den tykkere delen av stampelet (figur ③).



③

- Dersom det forekommer bobler trykkes stemplet inn i sprøyten igjen og sprøyten fylles én gang til, langsommere.
- Snu flasken og den fylte sprøyten tilbake til startposisjon
- Fjern den fylte sprøyten fra flasken (figur ④).



④

- Tøm innholdet i sprøyten i et glass vann ved å trykke stemplet inn i sprøyten (figur ⑤).



⑤

- Lukk flasken med skrukorken av plast etter hver bruk.
- Drikk hele innholdet i glasset.
- Vask sprøyten etterpå med klart vann ved å fylle og tømme sprøyten gjentatte ganger.

Behandlingens varighet

- Levetiracetam er beregnet til kronisk behandling. Du bør fortsette behandling med Levetiracetam ratiopharm så lenge som legen din har sagt.
- Ikke avbryt behandling uten anbefaling fra legen din fordi dette kan føre til flere anfall.

Dersom du tar for mye av Levetiracetam ratiopharm

Kontakt lege, sykehus eller Giftinformasjonen (tlf. 22 59 13 00) hvis du har fått i deg for mye legemiddel eller hvis barn har fått i seg legemiddel ved et uhell. For andre spørsmål om legemidlet, kontakt lege eller apotek.

Mulige bivirkninger ved en overdose med Levetiracetam ratiopharm er søvnighet, agitasjon, aggresjon, nedsatt årvåkenhet, hemming av pusten og koma.

Kontakt legen din hvis du har tatt flere tabletter enn du skulle. Legen din vil bestemme den best mulige behandlingen av overdose.

Dersom du har glemt å ta Levetiracetam ratiopharm

Ta kontakt med legen din hvis du har glemt en eller flere doser.

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt tablett.

Dersom du avbryter behandling med Levetiracetam ratiopharm

Levetiracetam ratiopharm skal nedtrappes gradvis for å unngå en økning i anfall dersom behandlingen avsluttes. Hvis legen bestemmer at behandlingen med Levetiracetam ratiopharm skal avsluttes, vil han/hun instruere deg i hvordan du gradvis trapper ned behandlingen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege umiddelbart eller oppsøk nærmeste legevakt dersom du opplever:

- svekkelse, føler deg ør eller svimmel eller har problemer med å puste, fordi dette kan være tegn på en alvorlig allergisk (anafylaktisk) reaksjon
- hevelse i ansikt, lepper, tunge eller svelg (Quinckes ødem)
- influensalignende symptomer og utslett i ansiktet, etterfulgt av utbredt utslett med feber, økte nivåer av leverenzymmer sett i blodprøver og økt mengde av en type hvite blodceller (eosinofili) og forstørrede lymfeknuter (legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS))
- symptomer som lite urinvolum, tretthet, kvalme, oppkast, forvirring og hevelser i bein, ankler eller føtter, fordi dette kan være tegn på plutselig nedsatt nyrefunksjon
- hudutslett som kan bli til blemmer og ser ut som små blinker (flekker som er mørke i midten med lysere områder rundt, og med en mørk ring rundt kanten) (*erythema multiforme*)
- utbredt utslett med blemmer og hudavskalling, spesielt rundt munn, nese, øyne og kjønnsorganer (*Stevens-Johnsons syndrom*)
- en mer alvorlig form for utslett som forårsaker hudavskalling på mer enn 30 % av kroppsoverflaten (*toksisk epidermal nekrolyse*)
- tegn på alvorlige mentale forandringer eller hvis noen rundt deg legger merke til tegn på forvirring, søvnighet, hukommelsestap, svekket hukommelse (glemsomhet), unormal atferd eller andre tegn på nevrologiske forstyrrelser, inkludert ufrivillige eller ukontrollerte muskelbevegelser. Dette kan være symptomer på encefalopati.

Bivirkningene som oftest er rapportert er forkjølelse, søvnighet, hodepine, utmattelse og svimmelhet. I begynnelsen av behandlingen eller ved økning av dosen kan bivirkninger som søvnighet, tretthet og svimmelhet kan være mer vanlig. Disse effektene bør imidlertid avta over tid.

Svært vanlige: forekommer hos flere enn 1 av 10 personer

- forkjølelse
- søvnighet, hodepine

Vanlige: forekommer hos opptil 1 av 10 personer

- anoreksi (manglende matlyst)
- depresjon, fiendtlighet eller aggresjon, angst, søvnløshet, nervøsitet eller irritabilitet
- krampe, balanseforstyrrelser (forstyrrelser i likevektsansen), svimmelhet (følelse av ustøhet), mangel på energi og entusiasme (letargi), ufrivillig skjelving
- svimmelhet (følelse av at "det går rundt")
- hoste
- buksmerter, diaré, fordøyelsesplager (dyspepsi), oppkast, kvalme
- utslett
- kraftløshet/utmattelse (tretthet)

Mindre vanlige: forekommer hos opptil 1 av 100 personer

- nedsatt antall blodplater, nedsatt antall hvite blodceller
- vekttap, vektøkning
- selvmordsforsøk og selvmordstanker, mental ubalanse, unormal atferd, hallusinasjoner, sinne, forvirring, panikkanfall, følelsesmessig ustabilitet/humørsvingninger, uro
- hukommelsestap, svekket hukommelse (glemsomhet), nedsatt koordinasjon av bevegelser, kribling (parestesi), problemer med å holde på oppmerksomheten (konsentrasjonssvikt)
- dobbeltsyn, uklart syn
- økte/unormale verdier i leverfunksjonstester
- håravfall, eksem, kløe
- muskelsvakhet, muskelsmerter
- skade

Sjeldne: forekommer hos opptil 1 av 1000 personer

- infeksjon
- nedsatt antall av alle typer blodceller
- alvorlige allergiske reaksjoner (DRESS: en anafylaktisk reaksjon, det vil si en alvorlig og viktig allergisk reaksjon. Quinckes ødem: hevelse i ansikt, lepper, tunge og svelg)
- nedsatt mengde natrium i blodet
- selvmord, personlighetsforstyrrelser (atferdsproblemer), unormal tankegang (langsom tankegang, konsentrasjonsvansker)
- akutt forvirring (delirium)
- hjernesykdom (encefalopati). Se underavsnittet “Kontakt lege umiddelbart” for en detaljert beskrivelse av symptomer
- anfall kan bli verre eller forekomme oftere
- ukontrollerte muskelspasmer som påvirker hodet, kroppen, armer og bein, problemer med å kontrollere bevegelser, hyperkinesi (hyperaktivitet)
- endring i hjerterytmen (elektrokardiogram)
- betennelse i bukspyttkjertelen
- leversvikt, leverbetennelse (hepatitt)
- plutselig svekkelse av nyrefunksjonen
- hudutslett som kan bli til blemmer og ser ut som små blinker (flekker som er mørke i midten med lysere områder rundt, og med en mørk ring rundt kanten) (*erythema multiforme*), utbredt utslett med blemmer og hudavskalling, spesielt rundt munn, nese, øyne og kjønnsorganer (*Stevens-Johnsons syndrom*) og en mer alvorlig form som forårsaker hudavskalling på mer enn 30 % av kroppsoverflaten (*toksisk epidermal nekrolyse*)
- rabdomyolyse (nedbryting av muskelvev) og økt mengde kreatinfosfokinase i blodet. Forekomsten er betydelig høyere hos japanske pasienter enn hos ikke-japanske pasienter.
- halting eller vanskeligheter med å gå.
- kombinasjon av feber, muskelstivhet, ustabil blodtrykk og hjerterytme, forvirring, lavt bevissthetsnivå (kan være tegn på en tilstand kalt *malignt nevroleptikasyndrom*). Forekomsten er signifikant høyere hos japanske pasienter sammenlignet med ikke-japanske pasienter.

Svært sjeldne: forekommer hos opptil 1 av 10 000 personer

- gjentatte uønskede tanker eller følelser eller trang til å gjøre noe om og om igjen (tvangslidelse, også kalt OCD).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Levetiracetam ratiopharm

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og flasken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevar flasken i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Skal brukes innen 4 måneder etter første gangs åpning av flasken.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Levetiracetam ratiopharm

- Virkestoff er levetiracetam. Hver ml inneholder 100 mg levetiracetam.
- Andre innholdsstoffer er: metyl parahydroksybenzoat (E218), propyl parahydroksybenzoat (E216) som kan gi allergiske reaksjoner (muligens forsinket), sitronsyre monohydrat, natriumhydroksid, renset vann, acesulfamkalium (E950), druesmak.

Hvordan Levetiracetam ratiopharm ser ut og innholdet i pakningen

Levetiracetam ratiopharm mikstur er en klar væske.

Levetiracetam ratiopharm mikstur 300 ml glassflaske (for barn i alderen fra 4 år, ungdom og voksen) er pakket i en pappeske som inneholder en 10 ml gradert sprøyte (gradert for hver 0,25 ml) og en adapter til sprøyten.

Levetiracetam ratiopharm mikstur 150 ml glassflaske (for spedbarn i alderen 6 måneder eller mer og barn i alderen 2 til 4 år) er pakket i en pappeske som inneholder en 3 ml gradert sprøyte (gradert for hver 0,1 ml) og en adapter til sprøyten.

Levetiracetam ratiopharm mikstur 150 ml glassflaske (for spedbarn i alderen 1 måneder till 6 måneder) er pakket i en pappeske som inneholder en 1 ml gradert sprøyte (gradert for hver 0,05 ml) og en adapter til sprøyten.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland
E-post: info@ratiopharm.de

Tilvirker:
Merckle GmbH
Ludwig-Merckle- Straße 3
89143 Blaubeuren
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

Lietuva
UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България
Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg
ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 73140202

Česká republika
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel.: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp.z.o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

ratiopharm, Comércio e Indústria de Produtos
Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {måned ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.