

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Levetiracetam Teva 250 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 250 mg levetiracetam.

Levetiracetam Teva 500 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 500 mg levetiracetam.

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 0,06 mg fargestoff tartrazin (E102).

Levetiracetam Teva 750 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 750 mg levetiracetam.

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 0,35 mg fargestoff paraoransje (E110).

Levetiracetam Teva 1000 mg filmdrasjerte tabletter
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1000 mg levetiracetam.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett.

Levetiracetam Teva 250 mg filmdrasjerte tabletter
Blå, avlang filmdrasjert tablett med delestrek på en side og preget med "9" på den ene siden av delestreken og "3" på den andre siden av delestreken. Preget med "7285" på den andre siden av tablett.
Delestreken er kun for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tablett, og ikke for å dele den i like doser.

Levetiracetam Teva 500 mg filmdrasjerte tabletter
Gul, avlang, filmdrasjert tablett med delestrek på en side og preget med "9" på den ene siden av delestreken og "3" på den andre siden av delestreken. Preget med "7286" på den andre siden av tablett.
Delestreken er kun for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tablett, og ikke for å dele den i like doser.

Levetiracetam Teva 750 mg filmdrasjerte tabletter
Oransje, avlang, filmdrasjert tablett med delestrek på en side og preget med "9" på den ene siden av delestreken og "3" på den andre siden av delestreken. Preget med "7287" på den andre siden av tablett.
Delestreken er kun for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tablett, og ikke for å dele den i like doser.

Levetiracetam Teva 1000 mg filmdrasjerte tabletter

Hvit, avlang, filmdrasjert tablett med delestrek på en side og preget med "9" på den ene siden av delestreken og "3" på den andre siden av delestreken. Preget med "7493" på den andre siden av tablett.

Delestreken er kun for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tablett, og ikke for å dele den i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

Levetiracetam Teva 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 indikasjonene

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

Hvis behandlingen med levetiracetam må seponeres, anbefales en gradvis neddrapping (f.eks. hos voksne og ungdom som veier mer enn 50 kg: reduksjon på 500 mg to ganger daglig hver andre til fjerde uke. Hos spedbarn over 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⁾En 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. En mikstur er legemiddelformen som foretrekkes til denne gruppen. 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 mikstur brukes.

Monoterapi

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

Det finnes 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 6 til 23 måneder, barn (2 til 11 år) og unge (12 til 17 år) som veier mindre enn 50 kg

En mikstur er den foretrukne beredningsform til bruk hos småbarn og barn under 6 års alder.

Hos barn fra og med 6 år bør en mikstur brukes ved doser under 250 mg, ved doser som ikke er delbare med 250 mg, dvs. når doseringsanbefalingen ikke kan oppnås ved å ta flere tabletter, og til pasienter som ikke er i stand til å svelge tabletter.

Den laveste effektive dosen bør brukes for alle indikasjoner. Startdosen til barn og 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 alderen 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 kjennes 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 i alderen 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.

Hjelpestoffer

Natrium

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

Levetiracetam Teva 500 mg filmdrasjerte tabletter

Tartrazin

Dette preparatet inneholder fargestoffet tartrazin (E102) som kan forårsake allergiske reaksjoner.

Levetiracetam Teva 750 mg filmdrasjerte tabletter

Paraoransje

Dette preparatet inneholder fargestoffet paraoransje (E110) som kan forårsake allergiske reaksjoner.

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 påvirket "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 påvirket ikke farmakokinetikken til orale antikonseptiva (etinylostradiol og levonorgestrel). Endokrine parametre (luteiniserende hormon og progesteron) ble ikke endret. Levetiracetam 2000 mg daglig påvirket ikke farmakokinetikken til digoksin og warfarin. Protrombintider ble ikke endret. Samtidig inntak av digoksin, orale antikonseptiva og warfarin påvirket 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 finnes ingen tilgjengelige 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 finnes begrenset dokumentasjon vedrørende nevrologisk utvikling hos barn som har vært eksponert for levetiracetam monoterapi *in utero*. Data fra to observasjonelle populasjonsbaserte registerstudier utført med stort sett samme datasett fra de nordiske landene og som inkluderte flere enn 1000 barn født av kvinner med epilepsi og som prenatalt ble eksponert for levetiracetam monoterapi, viser ikke en økt risiko for autismespekterforstyrrelser eller utviklingshemming sammenlignet med barn født av kvinner med epilepsi der barnet ikke ble eksponert for et antiepileptikum *in utero*. Gjennomsnittlig oppfølgingstid for barn i levetiracetamgruppen var kortere enn for gruppen av barn som ikke var eksponert for noe antiepileptikum (f.eks. 4,4 år mot 6,8 år i én av studiene).

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 skilles ut i morsmelk hos mennesker. Amming anbefales derfor ikke. Men hvis levetiracetambehandling er nødvendig under amming, bør nytte/risiko av behandlingen veies opp mot betydingen 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. Bivirkninger er representert i synkende alvorlighetsgrad og frekvensen er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) 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, nøytropeni, agranulocytose	
Forstyrrelser i immunsystemet				Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) ⁽¹⁾ , overfølsomhet (inkludert angioødem og anafylaksi)	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Anoreksi	Vekttap, vektøkning	Hyponatremi	
Psykiatriske lidelser		Depresjon, fiendtlighet/aggresjon, angst ⁽¹⁾ , søvnløshet, nervøsitet/irritabilitet	Selvmondsforsøk ⁽²⁾ , selvmordstanker ⁽²⁾ , psykotisk lidelse, unormal atferd, hallusinasjoner ⁽¹⁾ , sinne, forvirringstilstand, panikkanfall, emosjonell labilitet/humørsvingninger, agitasjon	Gjennomført selvmord, personlighetsforstyrrelse, unormal tankegang, delirium	Tvangslidelse ⁽²⁾
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 ⁽³⁾	
Øyesykdommer			Diplopi, uklart syn		
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo			
Hjertesykdommer				Forlenget QT i elektrokardiogram	
Sykdommer i		Hoste			

<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>
respirasjonsorganer, thorax og mediastinum					
Gastrointestinale sykdommer		Buksmerter, diaré, dyspepsi, oppkast, kvalme		Pankreatitt	
Sykdommer i lever og galleveier			Unormale leverfunksjonstestene	Leversvikt, hepatitt ⁽¹⁾	
Sykdommer i nyre og urinveier				Akutt nyreskade	
Hud- og underhudssykdommer		Utslett	Alopesi, eksem, kløe	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme ⁽¹⁾	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Muskelsvakhet, myalgi	Rabdomyolyse og økt kreatin-fosfokinase i blodet ⁽³⁾	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Asteni/fatigue			
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Skade		

⁽¹⁾ Se Beskrivelse av utvalgte bivirkninger.

⁽²⁾ Svært sjeldne tilfeller av utvikling av tvangslidelser (OCD) hos pasienter med underliggende historikk med OCD eller psykiatrisk sykdom er sett etter markedsføring.

⁽³⁾ Prevalensen er signifikant høyere hos japanske pasienter enn hos ikke-japanske pasienter.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Overfølsomhetsreaksjoner som omfatter flere organer

Overfølsomhetsreaksjoner som omfatter flere organer (også kjent som legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer, DRESS) er i sjeldne tilfeller rapportert hos pasienter behandlet med levetiracetam. Kliniske manifestasjoner kan utvikles 2 - 8 uker etter oppstart av behandling. Disse reaksjonene arter seg forskjellig, men feber, utslett, ansiktsødem, lymfadenopati og/eller hematologiske abnormiteter er vanligvis tilstede og kan være forbundet med at forskjellige organsystemer er involvert, som oftest leveren. Hvis overfølsomhetsreaksjon som omfatter flere organer mistenkes, bør levetiracetam seponeres.

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

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 er 101 spedbarn yngre enn 12 måneder 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 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.

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 nevrotransmisjon.

In vitro-studier viser at levetiracetam påvirker intranevronele Ca^{2+} -nivåer ved delvis hemming av N-type Ca^{2+} -strømmer og ved å redusere frisetting av Ca^{2+} fra intranevronele lagre. I tillegg reverserer det delvis reduksjonene i GABA- og glysinstyrte strømmer induisert 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 nevrotransmittere. 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 mellom levetiracetam og det synaptiske vesikkelprotein 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 %.

Maksimal 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 UGT1A61) 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 (se pkt. 4.2).

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 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 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

Tablettkjerne

Maisstivelse

Povidon

Krysskarmellosenatrium

Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Levetiracetam Teva 250 mg filmdrasjerte tabletter

Hypromellose 6 cp, titandioksid (E 171), makrogol 3350, indigotin (E132), briljantblå FCF (E133)

Levetiracetam Teva 500 mg filmdrasjerte tabletter

Hypromellose 6 cp, titandioksid (E 171), makrogol 3350, indigotin (E132), tartrazin (E102), Gult jernoksid (E 172)

Levetiracetam Teva 750 mg filmdrasjerte tabletter

Hypromellose 6 cp, titandioksid (E 171), makrogol 3350, gult jernoksid (E 172), rødt jernoksid (E172), paraoransje FCF (E110)

Levetiracetam Teva 1000 mg filmdrasjerte tabletter

Hypromellose 6 cp, titandioksid (E 171), makrogol 3350

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Transparent PVC/PVdC- aluminium blisterpakninger. Pakninger som inneholder 20, 30, 50, 60, 100, 120 eller 200 filmdrasjerte tabletter og 50 x 1 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVdC- aluminium perforerte endosepakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon <og annen håndtering>

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Levetiracetam Teva 250 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/11/701/001

EU/1/11/701/002

EU/1/11/701/003

EU/1/11/701/004

EU/1/11/701/005

EU/1/11/701/006

EU/1/11/701/007
EU/1/11/701/029

Levetiracetam Teva 500 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/11/701/008
EU/1/11/701/009
EU/1/11/701/010
EU/1/11/701/011
EU/1/11/701/012
EU/1/11/701/013
EU/1/11/701/014
EU/1/11/701/030

Levetiracetam Teva 750 mg filmdrasjerte tabletter

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

Levetiracetam Teva 1000 mg filmdrasjerte tabletter

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26 august 2011

Dato for siste fornyelse: 15. juli 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <https://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

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

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

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam Teva 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
50 x 1 filmdrasjerte tablett
60 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter
120 filmdrasjerte tabletter
200 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 SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot

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

Levetiracetam Teva 250 mg filmdrasjerte tabletter

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)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam Teva 250 mg filmdrasjerte tabletter
Levetiracetam

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Teva B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Ytterkartong

1. LEGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam Teva 500 mg filmdrasjerte tabletter
levetiracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 500 mg levetiracetam

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dette produktet inneholder tartrazin (E102) (les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon)

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

20 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
50 filmdrasjerte tabletter
50 x 1 filmdrasjerte tablett
60 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter
120 filmdrasjerte tabletter
200 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**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot

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

Levetiracetam Teva 500 mg filmdrasjerte tabletter

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)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam Teva 500 mg filmdrasjerte tabletter
Levetiracetam

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Teva B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot

5. ANNET

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

Levetiracetam Teva 750 mg filmdrasjerte tabletter
levetiracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 750 mg levetiracetam

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dette produktet inneholder paraoransje E110 (les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon)

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**Filmdrasjert tablett**

20 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
50 filmdrasjerte tabletter
50 x 1 filmdrasjerte tablett
60 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter
120 filmdrasjerte tabletter
200 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**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot

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

Levetiracetam Teva 750 mg filmdrasjerte tabletter

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)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam Teva 750 mg filmdrasjerte tabletter
Levetiracetam

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Teva B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot

5. ANNET

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

Levetiracetam Teva 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**

20 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
50 filmdrasjerte tabletter
50 x 1 filmdrasjerte tablett
60 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter
120 filmdrasjerte tabletter
200 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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Levetiracetam Teva 1000 mg filmdrasjerte tabletter

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)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam Teva 1000 mg filmdrasjerte tabletter
Levetiracetam

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Teva B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Levetiracetam Teva 250 mg filmdrasjerte tabletter
Levetiracetam Teva 500 mg filmdrasjerte tabletter
Levetiracetam Teva 750 mg filmdrasjerte tabletter
Levetiracetam Teva 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 Teva er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Levetiracetam Teva
3. Hvordan du bruker Levetiracetam Teva
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Levetiracetam Teva
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Levetiracetam Teva er og hva det brukes mot

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

Levetiracetam Teva 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 den epilepsiformen der anfallene først bare påvirker den ene siden av hjernen, men deretter kan spre seg til større deler av begge sider av hjernen (partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering). Levetiracetam er gitt 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 (kraftige 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 ta hensyn til før du bruker Levetiracetam Teva

Bruk ikke Levetiracetam Teva

- 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 Teva

- 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 Teva 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 Teva.

Barn og ungdom

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

Andre legemidler og Levetiracetam Teva

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 at 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. To studier tyder ikke på økt risiko for autisme eller utviklingshemming hos barn født av mødre som ble behandlet med levetiracetam under graviditet. Det er imidlertid begrenset med tilgjengelige data om levetiracetams innvirkning på den nevrologiske utviklingen hos barn.

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 Teva 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 Teva inneholder natrium

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

Levetiracetam Teva 500 mg inneholder tartrazin

Levetiracetam Teva 500 mg inneholder fargestoffet tartrazin (E102) som kan gi allergiske reaksjoner.

Levetiracetam Teva 750 mg inneholder paraoransje

Levetiracetam Teva 750 mg inneholder fargestoffet paraoransje (E110) som kan gi allergiske reaksjoner.

3. Hvordan du bruker Levetiracetam Teva

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 Teva 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 Teva, 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 Teva 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 i henhold til alder, vekt og dose.

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

Behandlingens varighet

- Levetiracetam Teva er beregnet til kronisk behandling. Du bør fortsette behandling med Levetiracetam Teva 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 Teva

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 Teva 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 Teva

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 Teva

Levetiracetam Teva skal nedtrappes gradvis for å unngå en økning i anfall dersom behandlingen avsluttes. Hvis legen bestemmer at behandlingen med Levetiracetam Teva 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), forstørrede lymfeknuter og dersom du opplever at flere organer i kroppen er berørt (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: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

- forkjølelse
- søvnighet, hodepine

Vanlige: kan forekomme 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), sløvhet (mangel på energi og entusiasme), ufrivillig skjelving
- svimmelhet (følelse av at ”det går rundt”)
- hoste
- buksmerter, diaré, fordøyelsesplager (dyspepsi), oppkast, kvalme
- utslett
- kraftløshet/utmattelse (tretthet)

Mindre vanlige: kan forekomme 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: kan forekomme 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: hevelser 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 munnen, nesen, øynene og kjønnsorganene (*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 Teva

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 Teva

- Virkestoff er levetiracetam.
Hver Levetiracetam Teva 250, 500, 750, 1000 mg filmdrasjert tablett inneholder 250, 500, 750, 1000 mg levetiracetam
- Andre innholdsstoffer er:
Tablettkjerne: maisstivelse, povidon, krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat,
Filmdrasjering: hypromellose 6 cp, titandioksid (E 171), makrogol 3350, fargestoffer*

*Fargestoffene er:

250 mg filmdrasjerte tabletter: briljantblå FCF (E133) og indigotin (E132).

500 mg filmdrasjerte tabletter: indigotin (E132), tartrazin (E102) og gult jernoksid (E 172).

750 mg filmdrasjerte tabletter: gult jernoksid (E 172), rødt jernoksid (E172) og paraoransje FCF (E110).

Hvordan Levetiracetam Teva ser ut og innholdet i pakningen

Levetiracetam Teva 250 mg filmdrasjerte tabletter

Blå, avlang filmdrasjert tablett med delestrek på en side og preget med "9" på den ene siden av delestreken og "3" på den andre siden av delestreken. Preget med "7285" på den andre siden av tablett.

Levetiracetam Teva 500 mg filmdrasjerte tabletter

Gul, avlang filmdrasjert tablett med delestrek på en side og preget med "9" på den ene siden av delestreken og "3" på den andre siden av delestreken. Preget med "7286" på den andre siden av tablett.

Levetiracetam Teva 750 mg filmdrasjerte tabletter

Oransje, avlang filmdrasjert tablett med delestrek på en side og preget med "9" på den ene siden av delestreken og "3" på den andre siden av delestreken. Preget med "7287" på den andre siden av tablett.

Levetiracetam Teva 1000 mg filmdrasjerte tabletter

Hvit, avlang filmdrasjert tablett med delestrek på en side og preget med "9" på den ene siden av delestreken og "3" på den andre siden av delestreken. Preget med "7493" på den andre siden av tablett.

Delestreken er kun for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tablett, og ikke for å dele den i like doser.

Levetiracetam Teva leveres i pakninger med 20, 30, 50, 60, 100, 120 og 200 filmdrasjerte tabletter og 50 x 1 filmdrasjerte tabletter i PVC/PVdC- aluminium perforerende endosepakninger.

Ikke alle pakninger vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

Tilvirkere

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

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

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Česká republika

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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 915359180

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

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Malta

TEVA HELLAS A.E.
il-Greċja
Tel: +30 2118805000

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

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā

Tel: +371 67323666

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

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