

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Levetiracetam Actavis Group 100 mg oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller 100 mg levetiracetam

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje ml innehåller 1,5 mg metylparahydroxibensoat (E218), 0,15 mg propylparahydroxibensoat (E216), 290 mg flytande maltitol (E965), 3,26 mg propylenglykol (E1520) och 0,25 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Oral lösning.

Klar, svagt gulbrun lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Levetiracetam Actavis Group är indicerat som monoterapi vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna och ungdomar från 16 år med nydiagnostiserad epilepsi.

Levetiracetam Actavis Group är indicerat som tilläggsbehandling

- vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, ungdomar, barn och spädbarn från 1 månads ålder med epilepsi.
- vid myokloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med juvenil myoklonisk epilepsi.
- vid primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med idiopatisk generaliserad epilepsi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Partiella anfall

Den rekommenderade dosen för monoterapi (från 16 år) och tilläggsbehandling är densamma och i enlighet med vad som anges nedan.

Samtliga indikationer

Vuxna (≥ 18 år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger 50 kg eller mer

Den initiala terapeutiska dosen är 500 mg två gånger dagligen. Denna dos kan sättas från första behandlingsdagen. En lägre initial dos om 250 mg två gånger dagligen kan emellertid ges baserat på läkarens bedömning av behovet av att minska anfall kontra potentiella biverkningar. Denna dos kan ökas till 500 mg två gånger dagligen efter två veckor.

Den dagliga dosen kan ökas upp till 1500 mg två gånger dagligen beroende på klinisk respons och tolerabilitet. Dosjustering kan ske med ökning och minskning om 250 mg eller 500 mg två gånger

dagligen varannan till var fjärde vecka.

Ungdomar (12 till 17 år) som väger mindre än 50 kg och barn från 1 månads ålder

Läkaren bör förskriva den bäst lämpade läkemedelsformen, förpackningsstorleken och styrkan utifrån vikt, ålder och dos. Se avsnittet *Pediatrisk population* för dosjusteringar utifrån vikt.

Avslutande av behandling

Om behandlingen med Levetiracetam måste avbrytas rekommenderas en gradvis utsättning (t ex till vuxna och ungdomar som väger mer än 50 kg: en dosminskning med 500 mg två gånger dagligen varannan till var fjärde vecka; till spädbarn äldre än 6 månader, barn och ungdomar som väger mindre än 50 kg: dosminskningar bör inte överstiga 10 mg/kg två gånger dagligen varannan vecka; till spädbarn (yngre än 6 månader): dosminskningar bör inte överstiga 7 mg/kg två gånger dagligen varannan vecka).

Särskilda patientgrupper

Äldre (65 år och äldre)

Dosjustering rekommenderas till äldre patienter med nedsatt njurfunktion (se "Nedsatt njurfunktion" nedan).

Nedsatt njurfunktion

Den dagliga dosen måste justeras individuellt med hänsyn till njurfunktion.

För vuxna patienter, se tabellen nedan och justera dosen enligt denna. För att använda denna doseringstabell måste patientens kreatininclearance (CL_{cr}) ml/min uppskattas. CL_{cr} ml/min kan värderas genom bestämning av serumkreatinin (mg/dl), för vuxna och ungdomar som väger 50 kg eller mer, genom att använda följande formel:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{ålder (år)}] \times \text{vikt (kg)}}{72 \times \text{serumkreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ för kvinnor})$$

Därefter justeras CL_{cr} för kroppens ytareal (BSA; body surface area) enligt följande:

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

Dosjustering för vuxna och ungdomar som väger mer än 50 kg med nedsatt njurfunktion

Grupp	Kreatininclearance (ml/min/1,73 m ²)	Dos och frekvens
Normal	≥ 80	500 till 1500 mg två gånger per dag
Lätt	50-79	500 till 1000 mg två gånger per dag
Måttlig	30-49	250 till 750 mg två gånger per dag
Svår	< 30	250 till 500 mg två gånger per dag
Patienter med njursjukdom i slutstadiet som genomgår dialys ⁽¹⁾	-	500 till 1000 mg en gång per dag ⁽²⁾

⁽¹⁾ En startdos om 750 mg rekommenderas första behandlingsdagen med levetiracetam.

⁽²⁾ Efter dialys rekommenderas en tilläggsdos om 250 till 500 mg.

För barn med nedsatt njurfunktion måste levetiracetamdosen justeras efter njurfunktionen eftersom clearance av levetiracetam är beroende av njurfunktionen. Denna rekommendation är baserad på en studie på vuxna patienter med nedsatt njurfunktion.

CL_{cr} ml/min/1,73 m² kan värderas genom bestämning av serumkreatinin (mg/dl), för yngre ungdomar, barn och spädbarn, genom att använda följande formel (Schwartz formel):

$$CL_{cr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Längd (cm)} \times k_s}{\text{serumkreatinin (mg/dl)}}$$

$k_s=0,45$ hos fullgångna spädbarn och upp till 1 år; $k_s=0,55$ hos barn yngre än 13 år och ungdomar (flickor); $k_s=0,7$ hos ungdomar (pojkar).

Dosjustering för spädbarn, barn och ungdomar som väger mindre än 50 kg med nedsatt njurfunktion

Grupp	Kreatinin-clearance (ml/min/1,73 m ²)	Dos och frekvens ⁽¹⁾	
		Spädbarn 1 månad till yngre än 6 månader	Spädbarn 6 till 23 månader, barn och ungdomar som väger mindre än 50 kg
Normal	≥ 80	7 till 21 mg/kg (0,07 till 0,21 ml/kg) två gånger per dag	10 till 30 mg/kg (0,10 till 0,30 ml/kg) två gånger per dag
Lätt	50-79	7 till 14 mg/kg (0,07 till 0,14 ml/kg) två gånger per dag	10 till 20 mg/kg (0,10 till 0,20 ml/kg) två gånger per dag
Måttlig	30-49	3,5 till 10,5 mg/kg (0,035 till 0,105 ml/kg) två gånger per dag	5 till 15 mg/kg (0,05 till 0,15 ml/kg) två gånger per dag
Svår	< 30	3,5 t till 7 mg/kg (0,035 till 0,07 ml/kg) två gånger per dag	5 to 10 mg/kg (0,05 till 0,10 ml/kg) två gånger per dag
Patienter med njursjukdom i slutstadiet som genomgår dialys	--	7 till 14 mg/kg (0,07 till 0,14 ml/kg) en gång per dag ^{(2) (4)}	10 till 20 mg/kg (0,10 till 0,20 ml/kg) en gång per dag ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Levetiracetam Actavis Group oral lösning bör användas för doser under 250 mg, för doser som inte är delbara med 250 mg, för doser när doseringsrekommendationen inte kan uppnås genom att ta flera tabletter á 250 mg och för patienter som inte kan svälja tabletter.

⁽²⁾ 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) som initialdos rekommenderas på behandlingens första dag med levetiracetam.

⁽³⁾ 15 mg/kg (0,15 ml/kg) som initialdos rekommenderas på behandlingens första dag med levetiracetam.

⁽⁴⁾ Efter dialys rekommenderas en tilläggsdos om 3,5 till 7 mg/kg (0,035 till 0,07 ml/kg).

⁽⁵⁾ Efter dialys rekommenderas en tilläggsdos om 5 till 10 mg/kg (0,05 till 0,10 ml/kg).

Nedsatt leverfunktion

Det behövs ingen dosjustering hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion kan kreatininclearance ge en underskattning av njurinsufficiensen. Därför rekommenderas en 50 %:ig reduktion av den dagliga dosen när kreatininclearance är <60 ml/min/1,73 m².

Pediatrik population

Läkaren bör förskriva den bäst lämpade läkemedelsformen, förpackningsstorleken och styrkan utifrån ålder, vikt och dos.

Den orala lösningen är den beredningsform som bör användas till spädbarn och barn under 6 år. Dessutom är tillgängliga tablettstyrkor inte lämpliga som initial behandling av barn som väger mindre

än 25 kg, för patienter som inte kan svälja tabletter eller för administrering av doser under 250 mg. I alla dessa fall bör Levetiracetam oral lösning användas.

Monoterapi

Säkerhet och effekt med levetiracetam som monoterapi har inte säkerställts för barn och ungdomar under 16 år.

Data saknas.

Ungdomar (16 och 17 år) som väger 50 kg eller mer med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering och nydiagnostiserad epilepsi

Se ovanstående avsnitt om *Vuxna (≥ 18 år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger 50 kg eller mer.*

Tilläggsterapi för spädbarn från 6 till 23 månader, barn (2 till 11 år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger mindre än 50 kg

Den initiala terapeutiska dosen är 10 mg/kg två gånger dagligen.

Den dagliga dosen kan ökas med 10 mg/kg två gånger dagligen varannan vecka upp till 30 mg/kg två gånger dagligen beroende på klinisk respons och tolerabilitet. Dosjusteringar bör inte överstiga ökningar eller minskningar med 10 mg/kg två gånger dagligen varannan vecka. Den lägsta effektiva dosen bör användas för samtliga indikationer.

Dos till barn som väger 50 kg eller mer är samma som till vuxna för samtliga indikationer.

Se ovanstående avsnitt om *Vuxna (≥ 18 år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger 50 kg eller mer* beträffande samtliga indikationer.

Dosrekommendationer för spädbarn från 6 månader, barn och ungdomar:

Vikt	Startdos: 10 mg/kg två gånger dagligen	Maxdos: 30 mg/kg två gånger dagligen
6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0,6 ml) två gånger dagligen	180 mg (1,8 ml) två gånger dagligen
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 ml) två gånger dagligen	300 mg (3 ml) två gånger dagligen
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 ml) två gånger dagligen	450 mg (4,5 ml) två gånger dagligen
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) två gånger dagligen	600 mg (6 ml) två gånger dagligen
25 kg	250 mg två gånger dagligen	750 mg två gånger dagligen
Från 50 kg ⁽²⁾	500 mg två gånger dagligen	1500 mg två gånger dagligen

⁽¹⁾ Barn på 25 kg eller mindre bör helst starta behandlingen med Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml oral lösning.

⁽²⁾ Dos till barn och ungdomar på 50 kg eller mer är samma som till vuxna.

Tilläggsterapi för spädbarn från 1 månads ålder till yngre än 6 månaders ålder

Den initiala terapeutiska dosen är 7 mg/kg två gånger dagligen.

Den dagliga dosen kan ökas med 7 mg/kg två gånger dagligen varannan vecka upp till den rekommenderade dosen om 21 mg/kg två gånger dagligen beroende på klinisk respons och tolerabilitet. Dosjusteringar bör inte överstiga ökningar eller minskningar med 7 mg/kg två gånger dagligen varannan vecka.

Den lägsta effektiva dosen bör användas.

Behandlingen för spädbarn bör inledas med Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml oral lösning.

Dosrekommendationer för spädbarn från 1 månads ålder till yngre än 6 månaders ålder:

Vikt	Startdos: 7 mg/kg två gånger dagligen	Maxdos: 21 mg/kg två gånger dagligen
-------------	--	---

4 kg	28 mg (0,3 ml) två gånger dagligen	84 mg (0,85 ml) två gånger dagligen
5 kg	35 mg (0,35 ml) två gånger dagligen	105 mg (1,05 ml) två gånger dagligen
7 kg	49 mg (0,5 ml) två gånger dagligen	147 mg (1,5 ml) två gånger dagligen

Tre förpackningsstorlekar finns tillgängliga:

- En 300 ml flaska med en 10 ml doseringsspruta för oral användning (ger upp till 1000 mg levetiracetam) graderad i steg om 0,25 ml (motsvarande 25 mg). Denna förpackningsstorlek ska förskrivas till barn 4 år och äldre, ungdomar och vuxna.
- En 300 ml flaska med en 3 ml doseringsspruta för oral användning (ger upp till 300 mg levetiracetam) graderad i steg om 0,1 ml (motsvarande 10 mg). För att säkerställa doseringsnoggrannheten bör denna förpackningsstorlek förskrivas till spädbarn och små barn från 6 månaders ålder till yngre än 4 år.
- En 300 ml flaska med en 1 ml spruta för oral användning (ger upp till 100 mg levetiracetam) graderad i steg om 0,05 ml (motsvarande 5 mg). För att säkerställa doseringsnoggrannheten bör denna förpackningsstorlek förskrivas till spädbarn från 1 månads ålder till yngre än 6 månaders ålder.

Administrering

Den orala lösningen kan lösas upp i ett glas vatten eller i nappflaska och kan tas med eller utan föda. Efter oral administrering kan levetiracetam ge en bitter smak.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller andra pyrrolidonderivat eller mot något hjälpämne aggett i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Nedsatt njurfunktion

Administrering av levetiracetam till patienter med nedsatt njurfunktion kan kräva dosjustering. Hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion rekommenderas utredning av njurfunktionen före fastställande av dosen (se avsnitt 4.2).

Akut njurskada

Användning av levetiracetam har i mycket sällsynta fall associerats med akut njurskada, med debut efter några dagar till flera månader.

Cytopenier

Sällsynta fall av cytopenier (neutropeni, agranulocytos, leukopeni, trombocytopeni och pancytopeni) har förekommit i samband med administrering av levetiracetam, vanligtvis i början av behandlingen. Fullständig blodstatus rekommenderas hos patienter som upplever betydande svaghet, pyrexia, återkommande infektioner eller koagulationsrubbningar (se avsnitt 4.8).

Självmod

Självmod, självmordsförsök, suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlats med antiepileptika (inklusive levetiracetam). En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd.

Därför ska patienter övervakas för tecken på depression och/eller suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådask till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på depression och/eller suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

Onormalt och aggressivt uppförande

Levetiracetam kan orsaka psykotiska symtom och avvikande beteende, inklusive irritabilitet och aggressivitet. Patienter som behandlas med levetiracetam ska övervakas med avseende på utveckling av psykiatriska tecken som tyder på betydande förändringar av sinnesstämning och/eller personlighet. Om sådana beteenden observeras ska anpassning av behandlingen eller en gradvis utsättning av behandlingen övervägas. Om man överväger utsättning, se avsnitt 4.2.

Försämring av anfall

Liksom med andra typer av antiepileptika kan levetiracetam i sällsynta fall förvärra anfallsfrekvensen eller anfallens allvarlighetsgrad. Denna paradoxala effekt har oftast rapporterats inom den första månaden efter initiering av levetiracetam eller ökning av dosen. Effekten har varit reversibel vid utsättande av läkemedlet eller minskning av dosen. Patienten ska uppmanas att omedelbart kontakta sin läkare i händelse av förvärrad epilepsi.

Brist på effekt eller försämring av anfall har till exempel rapporterats hos patienter med epilepsi förknippad med mutationer på spänningsstyrda natriumkanalers alfa-8-subenhet (SCN8A).

Förlängt QT-intervall på EKG

Förlängt QT-intervall har i sällsynta fall observerats på EKG under övervakningen efter godkännandet för försäljning. Levetiracetam ska användas med försiktighet hos patienter med QTc-intervallförlängning hos patienter som får samtidig behandling med läkemedel som påverkar QTc-intervall eller hos patienter med relevant befintlig hjärtsjukdom eller elektrolytstörningar.

Pediatrik population

Tillgängliga data på barn tyder inte på någon påverkan på tillväxt och pubertet. Långtidseffekter på inlärning, intelligens, tillväxt, endokrina funktioner, pubertet och förmåga att få barn är dock fortfarande okända hos barn.

Hjälpämnen

Metylparahydroxibensoat (E218) och propylparahydroxibensoat (E216)
Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml oral lösning innehåller metylparahydroxibensoat (E218) och propylparahydroxibensoat (E216) som kan ge allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

Flytande maltitol

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml oral lösning innehåller flytande maltitol. Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: fruktosintolerans.

Propylenglykol (E1520)

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml oral lösning innehåller 3,26 mg propylenglykol (E1520) per ml.

Samtidig användning av andra substrat för enzymet alkoholdehydrogenas så som etanol kan inducera allvarliga biverkningar hos nyfödda.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antiepileptika

Data från kliniska studier före marknadsföring genomförda på vuxna indikerar att levetiracetam inte påverkar andra antiepileptikas serumkoncentrationer (fenytoin, karbamazepin, valproatsyra, fenobarbital, lamotrigin, gabapentin och primidon) och att dessa antiepileptika inte påverkar levetiracetam farmakokinetik.

Liksom hos vuxna finns inga belägg för kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner hos pediatrika patienter som fått upp till 60 mg/kg/dag av levetiracetam.

En retrospektiv utvärdering av farmakokinetiska interaktioner hos barn och ungdomar med epilepsi (4 till 17 år) bekräftade att tilläggsbehandling med oralt administrerad levetiracetam inte påverkade serumkoncentrationer vid steady state av samtidigt administrerad karbamazepin och valproat. Data tydde dock på ett 20 % högre clearance av levetiracetam hos barn som tar enzyminducerande antiepileptiska läkemedel. Dosjusteringar krävs inte.

Probenecid

Probenecid (500 mg fyra gånger dagligen), ett ämne som blockerar njurarnas tubulära sekretion, har visats hämma renal utsöndring av den primära metaboliten men inte av levetiracetam. Koncentrationen av denna metabolit förblir emellertid låg.

Metotrexat

Samtidig administrering av levetiracetam och metotrexat har rapporterats minska clearance för metotrexat, vilket resulterar i högre/förlängd blodkoncentration av metotrexat till potentiellt toxiska nivåer. Nivåerna av metotrexat och levetiracetam i blod bör övervakas noga hos patienter som behandlas samtidigt med de två läkemedlen.

Perorala preventivmedel och andra farmakokinetiska interaktioner

Levetiracetam 1000 mg dagligen påverkade inte farmakokinetiken hos perorala preventivmedel (etinylestradiol och levonorgestrel); endokrina parametrar (luteiniseringshormon och progesteron) ändrades inte. Levetiracetam 2000 mg dagligen påverkade inte farmakokinetiken hos digoxin och warfarin; protrombintiden ändrades inte. Samtidig administrering med digoxin, perorala preventivmedel och warfarin påverkade inte levetiracetams farmakokinetik.

Laxativa

Det har förekommit enstaka rapporter om minskad effekt av levetiracetam när det osmotiska laxermedlet makrogol har administrerats samtidigt med oralt levetiracetam. Makrogol bör därför inte tas oralt inom en timme efter intag av levetiracetam.

Föda och alkohol

Levetiracetams absorptionsgrad ändrades inte av föda, men absorptionshastigheten minskade något. Det finns inga data rörande interaktion mellan levetiracetam och alkohol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder bör få råd från en specialist. Behandling med levetiracetam bör omprövas när en kvinna planerar att bli gravid. Som med alla antiepileptika ska plötslig utsättning av levetiracetam undvikas, eftersom detta kan leda till anfall med allvarliga följder för både kvinnan och det ofödda barnet. Monoterapi är om möjligt alltid att föredra eftersom behandling med flera antiepileptika kan

vara förenad med en större risk för medfödda missbildningar än monoterapi, beroende på vilka antiepileptika som används.

Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor, som exponerats för levetiracetam som monoterapi (över 1 800, där exponeringen skedde under den 1:a trimestern hos över 1 500 av dem), har dokumenterats efter marknadsgodkännandet och tyder inte på någon ökning av risken för allvarliga medfödda missbildningar. Det finns endast begränsat med data vad gäller neurologisk utveckling hos barn som exponerats för levetiracetam som monoterapi *in utero*. Aktuella epidemiologiska studier (hos ungefär 100 barn) tyder emellertid inte på en ökad risk för neurologiska utvecklingsstörningar eller försenad neurologisk utveckling.

Levetiracetam kan användas under graviditet om det efter noggrant övervägande anses vara kliniskt nödvändigt. I sådana fall rekommenderas den lägsta effektiva dosen.

Fysiologiska förändringar under graviditet kan påverka levetiracetam-koncentrationen. Minskad levetiracetam-koncentration i plasma har observerats under graviditet. Denna minskning är mer uttalad under tredje trimestern (upp till 60 % av utgångsvärdet före graviditet). Lämplig klinisk behandling ska säkerställas för gravida kvinnor som behandlas med levetiracetam.

Amning

Levetiracetam utsöndras i human bröstmjolk. Därför rekommenderas inte amning. Om levetiracetam-behandling är nödvändig under amning, ska nyttan/risken med behandling dock vägas mot vikten av amning.

Fertilitet

I djurstudier upptäcktes ingen effekt på fertilitet (se avsnitt 5.3). Inga kliniska data finns, eventuell risk för människa är okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Levetiracetam har liten eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Då känsligheten kan variera mellan individer, kan vissa patienter uppleva somnolens eller andra symtom relaterade till centrala nervsystemet, särskilt i början av behandlingen eller efter dosökning. Därför rekommenderas försiktighet hos dessa patienter vid aktiviteter som kräver skärpt uppmärksamhet, *tex* framförande av fordon eller handhavande av maskinell utrustning. Patienter rekommenderas att inte framföra fordon eller använda maskiner tills det är fastställt att deras förmåga att utföra sådana aktiviteter inte påverkas.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De oftast rapporterade biverkningarna var nasofaryngit, somnolens, huvudvärk, utmattning och yrsel. Säkerhetsprofilen nedan baseras på den sammanlagda säkerhetsanalysen av placebokontrollerade kliniska studier avseende alla indikationer, med totalt 3416 patienter behandlade med levetiracetam. Dessa data är kompletterade med användning av levetiracetam i öppna fortsättningsstudier samt med erfarenhet efter marknadsföring. Levetiracetams säkerhetsprofil är i allmänhet densamma i alla åldersgrupper (vuxna och pediatrika patienter) och för alla godkända epilepsi-indikationer.

Lista över biverkningar

Biverkningar som rapporterats från kliniska studier (vuxna, ungdomar, barn och spädbarn >1 månad) och efter marknadsföring listas i följande tabell efter organklass och frekvens. Biverkningarna presenteras i fallande allvarlighetsgrad och deras frekvens är definierad på följande sätt: mycket

vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

<u>MedDRA</u> <u>organklass</u>	<u>Frekvens</u>				
	<u>Mycket</u> <u>vanliga</u>	<u>Vanliga</u>	<u>Mindre vanliga</u>	<u>Sällsynta</u>	<u>Mycket</u> <u>sällsynta</u>
Infektioner och infestationer	nasofaryngit			infektion	
Blodet och lymfsystemet			trombocytopeni, leukopeni	pancytopeni, neutropeni, agranulocytos	
Immunsystemet				Läkemedelsutlösta utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), hypersensitivitet (inklusive angioödem och anafylaxi)	
Metabolism och nutrition		anorexi	viktnedgång , viktökning	Hyponatremi	
Psykiska störningar		depression, fientlighet/aggression, ångest, insomni, nervositet/irritabilitet	självordsförsök, självmordstankar, psykotisk störning, onormalt uppförande, hallucination, ilska, förvirring, emotionell labilitet/humörsvingningar, agitation	självord, personlighetsstörningar, onormalt tänkande, delirium	Tvångssyndrom**
Centrala och perifera nervsystemet	somnolens , huvudvärk	konvulsion , balansrubbning, yrsel, letargi, tremor	amnesi, försämring av minnet, onormal koordination/ataxi, parestesi, störning i uppmärksamheten	koreoatetos, dyskinesi, hyperkinesi, gångrubbning, encefalopati, försämring av anfall, malignt neuroleptikasyndrom*	
<u>Ögon</u>			diplopi, dimsyn		
Öron och balansorgan		vertigo			
Hjärtat				Förlängt QT-intervall på EKG	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		hosta			
Magtarmkanalen		buksmärta, diarré, dyspepsi, kräkningar , illamående		pankreatit	
Lever och gallvägar			Onormalt leverfunktionstest	leversvikt, hepatit	
Njurar och urinvägar				Akut njurskada	

<u>MedDRA organklass</u>	<u>Frekvens</u>				
	<u>Mycket vanliga</u>	<u>Vanliga</u>	<u>Mindre vanliga</u>	<u>Sällsynta</u>	<u>Mycket sällsynta</u>
Hud och subkutan vävnad		utslag	alopeci, eksem, klåda,	toxisk epidermal nekrolys, Stevens- Johnsons syndrom, erythema multiforme	
Muskuloskeletala systemet och bindväv			muskelsvaghet, myalgi	Rabdomyolys och förhöjt kreatin- fosfokinas i blodet*	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsställ et		asteni/utm attning			
Skador och förgiftningar och behandlingskompli kationer			skada		

*Prevalensen är signifikant högre hos japanska patienter jämfört med hos icke-japanska patienter.

**Mycket sällsynta fall där tvångssyndrom (OCD) utvecklats hos patienter med underliggande anamnes av OCD eller psykisk störning har observerats vid övervakning efter godkännande för försäljning.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Risken för anorexi är högre när levetiracetam administreras samtidigt med topiramat. I flera fall av alopeci sågs återhämtning när levetiracetam sattes ut.

Benmärgssuppression har identifierats i vissa fall av pancytopeni.

Fall med encefalopati inträffade vanligen i början av behandlingen (några dagar till några månader) och var reversibla efter avslutad behandling.

Pediatrisk population

Hos patienter i åldern 1 månad till yngre än 4 år har totalt 190 patienter behandlats med levetiracetam i placebokontrollerade studier och öppna fortsättningsstudier. Sextio av dessa patienter behandlades med levetiracetam i placebokontrollerade studier. Hos patienter i åldern 4-16 år har totalt 645 patienter behandlats med levetiracetam i placebokontrollerade studier och öppna fortsättningsstudier. 233 av dessa patienter behandlades med levetiracetam i placebokontrollerade studier. I båda dessa åldersgrupper är data kompletterade med erfarenhet av levetiracetamanvändning efter marknadsföringen.

Dessutom exponerades 101 spädbarn yngre än 12 månader i en säkerhetsstudie efter marknadsföringen. Inga nya säkerhetsrisker för levetiracetam identifierades för spädbarn yngre än 12 månader med epilepsi.

Levetiracetams biverkningsprofil är i allmänhet densamma i alla åldersgrupper och för alla godkända epilepsi-indikationer. Resultat av säkerheten hos pediatrika patienter i placebokontrollerade studier överensstämde med levetiracetams säkerhetsprofil hos vuxna utom för beteende- och psykiatriska biverkningar som var vanligare hos barn än hos vuxna. Hos barn och ungdomar i åldern 4-16 år rapporterades kräkning (mycket vanlig, 11,2 %), agitation (vanlig, 3,4 %), humörsvängningar (vanlig, 2,1 %), emotionell labilitet (vanlig, 1,7 %), aggression (vanlig, 8,2 %), onormalt uppförande (vanlig, 5,6 %) och letargi (vanlig, 3,9 %) oftare än i andra åldersgrupper eller i den totala säkerhetsprofilen. Hos spädbarn och barn i åldern 1 månad till mindre än 4 år rapporterades irritabilitet (mycket vanlig, 11,7 %) och onormal koordination (vanlig, 3,3 %) oftare än i andra åldersgrupper eller i den totala säkerhetsprofilen.

I en dubbelblind, placebokontrollerad pediatrik säkerhetsstudie med "non-inferiority"-design har kognitiva och neuropsykologiska effekter av levetiracetam utvärderats hos barn 4-16 år med partiella anfall. Man kom fram till att levetiracetam inte skilde sig (var "non-inferior") från placebo när det gällde förändring från baslinjen beträffande poäng i Leiter-R Attention och Memory, Memory Screen Composite i per protokoll-populationen. Resultat relaterade till beteende och känslfunktioner tydde på en försämring hos levetiracetam-behandlade patienter avseende aggressiva beteenden mätt på ett standardiserat och systematiskt sätt genom användning av ett validerat verktyg (CBCL - Achenbach Child Behaviour Checklist). Emellertid upplevde patienter som tog levetiracetam i den uppföljande, öppna, långtidsstudien ingen försämring, i genomsnitt, av sina beteenden eller känslfunktioner; specifikt var mätningar av aggressivt beteende inte sämre än utgångsvärdet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#)*.

4.9 Överdoser

Symtom

Somnolens, agitation, aggressivitet, medvetandesänkning, andningsdepression och koma observerades vid överdosering med levetiracetam.

Hantering av överdosering

Efter en akut överdosering bör magen tömmas genom magsköljning eller genom induktion av kräkningar. Det finns ingen specifik antidot mot levetiracetam. Behandling av en överdos är symtomatisk och kan inkludera hemodialys. Effektiviteten vid dialysutsöndringen är 60 % för levetiracetam och 74 % för den primära metaboliten.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antiepileptika, övriga antiepileptika, ATC kod: N03AX14.

Den aktiva substansen levetiracetam är ett pyrrolidonderivat (S-enantiomer av α -etyl-2-oxo-1-pyrrolidin acetamid), kemiskt obeläktad till existerande antiepileptiska aktiva substanser.

Verkningsmekanism

Verkningsmekanismen för levetiracetam är ännu inte helt klarlagd. *In vitro*- och *in vivo*-experiment tyder på att levetiracetam inte påverkar cellernas basala egenskaper eller normal neurotransmission. *In vitro*-studier visar att levetiracetam påverkar intraneuronala Ca^{2+} -nivåer genom partiell hämning av Ca^{2+} -strömmar av N-typ och genom att reducera frisläppandet av Ca^{2+} från intraneuronala lager. Dessutom upphäver levetiracetam delvis reduktionen av GABA- och glycin-medierade strömmar inducerad av zink och β -karboliner. Vidare har levetiracetam i *in vitro*-studier visats binda till ett specifikt bindningsställe i hjärnvävnad hos gnagare. Detta bindningsställe är det synaptiska vesikelproteinet 2A, som förmodas vara involverat i vesikelfusion och exocytos av neurotransmittorer. Levetiracetam och besläktade analoger visar en rangordning av affinitet för bindning till det synaptiska vesikelproteinet 2A som korrelerar till styrkan av deras anfallsskydd i den audiogena epilepsimodellen hos mus. Detta fynd tyder på att interaktionen mellan levetiracetam och det synaptiska vesikelproteinet 2A verkar bidra till läkemedlets antiepileptiska verkningsmekanism.

Farmakodynamiska effekter

Levetiracetam visar anfallsskydd i ett brett urval av djurmodeller av partiella och primärt generaliserade anfall utan att ha pro-konvulsiv effekt. Den primära metaboliten är inaktiv. Hos människa har en aktivitet i både partiella och generaliserade epileptiska tillstånd (epileptiform urladdning/fotoparoxysmal respons) bekräftat den breda farmakologiska profilen hos levetiracetam.

Klinisk effekt och säkerhet

Tilläggsbehandling vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, ungdomar, barn och spädbarn från 1 månads ålder med epilepsi

Effekten av levetiracetam hos vuxna har visats i tre dubbelblinda, placebokontrollerade studier med dagliga doser på 1000 mg, 2000 mg eller 3000 mg, administrerade som 2 separata doser, med en behandlingsduration på upp till 18 veckor. I en poolad analys var procentandelen av patienterna som uppnådde en minskning på 50 % eller mer från baslinjen av frekvensen av partiella anfall per vecka vid en stadigvarande dos (12/14 veckor) 27,7 %, 31,6 % respektive 41,3 % av patienterna som behandlades med 1000, 2000 respektive 3000 mg levetiracetam och 12,6 % av patienterna i placebogruppen.

Pediatrisk population

Hos pediatrika patienter (4 till 16 år) fastställdes effekten av levetiracetam i en dubbelblind, placebokontrollerad 14-veckors studie som inkluderade 198 patienter. I studien erhöll patienterna en fast dos av levetiracetam, 60 mg/kg/dag, (administrerad som två doser per dag).

44,6 % av patienterna som behandlades med levetiracetam och 19,6 % av patienterna i placebogruppen fick en minskning av frekvensen av partiella anfall per vecka med 50 % eller mer från baslinjen. Vid fortsatt långtidsbehandling var 11,4 % av patienterna anfallsfria under minst 6 månader och 7,2 % var anfallsfria under minst 1 år.

Hos pediatrika patienter (1 månad till yngre än 4 år) fastställdes effekten av levetiracetam i en dubbelblind, placebokontrollerad studie som inkluderade 116 patienter och med en behandlingsvarighet om 5 dagar. I denna studie erhöll patienterna 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg eller 50 mg/kg som dagliga doser av oral lösning baserat på deras ålderstitreringschema. En dos om 20 mg/kg/dag som titrerades till 40 mg/kg/dag för spädbarn från 1 månad till yngre än 6 månader och en dos om 25 mg/kg/dag som titrerades till 50 mg/kg/dag för spädbarn och barn från 6 månader till yngre än 4 år användes i denna studie. Den totala dagliga dosen delades upp på 2 administreringar per dag.

Det primära effektmåttet var responsfrekvensen (andelen patienter i % med ≥ 50 % minskning från baslinjen i genomsnittlig frekvens av dagliga partiella anfall) utvärderad av en blindad central läsare genom användning av en 48-timmars EEG-video. Effektanalysen bestod av 109 patienter som hade minst 24 timmars EEG-video både vid baslinjen och i utvärderingsperioderna. 43,6 % av patienterna behandlade med levetiracetam och 19,6 % av patienterna i placebogruppen ansågs svara på behandlingen. Resultaten är samstämmiga mellan åldersgrupperna. Under fortsatt långtidsbehandling var 8,6 % av patienterna anfallsfria i minst 6 månader och 7,8 % i minst ett år. 35 spädbarn yngre än 1 år med partiella anfall har exponerats i placebokontrollerade kliniska studier varav endast 13 var <6 månader.

Monoterapi vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos patienter från 16 år med nydiagnosticerad epilepsi

Effekt av levetiracetam som monoterapi har visats i en dubbelblind, parallellgrupps-, "non-inferiority"-, jämförande studie med en depotberedning av karbamazepin hos 576 patienter som var 16 år eller äldre och som hade nydiagnosticerad epilepsi. Patienterna hade uppvisat oprovocerade partiella anfall eller enbart generaliserade tonisk-kloniska anfall. Patienterna randomiserades till en depotberedning av karbamazepin 400-1200 mg/dag eller levetiracetam 1000-3000 mg/dag och behandlingsperioden var upp till 121 veckor beroende på behandlingssvaret.

Sex månaders anfallsfrihet uppnåddes hos 73,0 % av patienterna som behandlades med levetiracetam och hos 72,8 % av patienterna som behandlades med en depotberedning av karbamazepin; den justerade absoluta skillnaden mellan behandlingarna var 0,2 % (95 % konfidensintervall: -7,8 8,2). Mer än hälften

av patienterna förblev anfallsfria i 12 månader (56,6 % och 58,5 % för patienter behandlade med levetiracetam respektive en depotberedning av karbamazepin).

I en studie som avspeglar klinisk praxis visades att annan samtidig antiepileptisk behandling kunde sättas ut för ett begränsat antal patienter som svarat på tilläggsbehandling med levetiracetam (36 av 69 vuxna patienter).

Tilläggsbehandling vid myokloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med juvenil myoklonisk epilepsi

Effekten av levetiracetam fastställdes i en dubbelblind, placebokontrollerad 16 veckors studie hos patienter 12 år eller äldre med idiopatisk generaliserad epilepsi med myokloniska anfall i olika syndrom. Majoriteten av patienterna hade juvenil myoklonisk epilepsi.

I denna studie var dosen levetiracetam 3000 mg/dag, administrerad som två separata doser.

58,3 % av patienterna som behandlades med levetiracetam och 23,3 % av patienterna i placebogruppen fick en minskning av antalet dagar med myokloniska anfall per vecka på minst 50 %.

Vid fortsatt långtidsbehandling var 28,6 % av patienterna fria från myokloniska anfall under minst 6 månader och 21,0 % var fria från myokloniska anfall under minst 1 år.

Tilläggsbehandling vid primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med idiopatisk generaliserad epilepsi

Effekten av levetiracetam fastställdes i en 24-veckors dubbelblind, placebokontrollerad studie som inkluderade vuxna, ungdomar och ett begränsat antal barn med idiopatisk generaliserad epilepsi med primärt generaliserade tonisk-kloniska (PGTC) anfall i olika syndrom (juvenil myoklonisk epilepsi, juvenil absensepilepsi, absensepilepsi hos barn eller epilepsi med grand mal-anfall vid uppvaknandet).

I denna studie var doserna av levetiracetam 3000 mg/dag för vuxna och ungdomar respektive 60 mg/kg/dag för barn, administrerade som två separata doser.

72,2 % av patienterna som behandlades med levetiracetam och 45,2 % av patienterna i placebogruppen fick en minskning av frekvensen av PGTC-anfall per vecka på 50 % eller mer. Vid fortsatt långtidsbehandling var 47,4 % av patienterna fria från tonisk-kloniska anfall under minst 6 månader och 31,5 % var fria från tonisk-kloniska anfall under minst 1 år.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Levetiracetam är en lättlöslig och permeabel förening. Den farmakokinetiska profilen är linjär med låg intra- och inter-individuell variabilitet. Clearance ändras inte efter upprepade administreringar. Det finns inga tecken på någon relevant köns-, ras- eller dygnsvariabilitet. Den farmakokinetiska profilen är jämförbar mellan friska frivilliga försökspersoner och patienter med epilepsi.

På grund av dess totala och linjära absorption kan plasmanivåer förutsägas från den orala dosen av levetiracetam uttryckt som mg/kg kroppsvikt. Därför behövs inte monitorering av plasmanivåer av levetiracetam.

En signifikant korrelation mellan saliv- och plasmakoncentrationer har visats hos vuxna och barn (kvoten av saliv-/plasmakoncentrationer sträckte sig från 1 till 1,7 för formuleringen orala tabletter och 4 timmar efter dosering för formuleringen oral lösning).

Vuxna och ungdomar

Absorption

Levetiracetam absorberas snabbt efter peroral administrering. Peroral absolut biotillgänglighet är nära 100 %.

Maximal plasmakoncentration ($C_{\max}$) nås 1,3 timmar efter intag. Steady-state nås efter två dagar vid administrering två gånger per dag. Maximal koncentration ($C_{\max}$) är vanligtvis 31 och 43 µg/ml efter 1000 mg som engångsdos respektive 1000 mg två gånger per dag. Absorptionsgraden är oberoende av dos och ändras inte av föda.

Distribution

Det finns inga data beträffande vävnadsdistribution hos människa.

Varken levetiracetam eller dess primära metabolit är signifikant bundet till plasmaproteiner (<10 %). Levetiracetams distributionsvolym är cirka 0,5 till 0,7 l/kg, ett värde som ligger nära den totala kroppsvattenvolymen.

Metabolism

Levetiracetam metaboliseras i låg omfattning hos människor. Den huvudsakliga metabola vägen (24 % av dosen) är en enzymatisk hydrolys av acetamid-gruppen. Produktionen av den primära metaboliten, ucb L057, stöds inte av lever cytokrom P450 isoformer. Hydrolys av acetamid-gruppen var mätbar i ett stort antal vävnader inklusive blodceller. Metaboliten ucb L057 är farmakologiskt inaktiv.

Två mindre metaboliter identifierades också. En erhöles genom hydroxylering av pyrrolidonringen (1,6 % av dosen) och den andra genom öppnandet av pyrrolidonringen (0,9 % av dosen). Andra oidentifierade komponenter stod för endast 0,6 % av dosen.

Ingen omvandling mellan enantiomerer påvisades *in vivo* för levetiracetam eller dess primära metabolit.

In vitro har levetiracetam och dess primära metabolit visat att de inte hämmar de viktigaste humana cytokrom P450 isoformerna i lever (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 1A2), glukoronyl transferas (UGT1A1 och UGT1A6) och epoxidhydroxylas aktiviteter. Vidare påverkar levetiracetam inte *in vitro* glukuronidering av valproatsyra.

I odlade humana hepatocyter hade levetiracetam liten eller ingen effekt på CYP1A2, SUL1E1 eller UGT1A1. Levetiracetam orsakade mild induktion av CYP2B6 och CYP3A4. Data *in vitro* och interaktionsdata *in vivo* för orala preventivmedel, digoxin och warfarin indikerar att ingen signifikant enzyminduktion förväntas *in vivo*. Därför är det inte troligt att levetiracetam interagerar med andra läkemedel eller vice versa.

Elimination

Halveringstiden i plasma hos vuxna var 7±1 timmar och varierade varken med dos, administreringsväg eller upprepad dosering. Den genomsnittliga totala kroppseliminationen var 0,96 ml/min/kg.

Den huvudsakliga utsöndringen var via urin, vilken i genomsnitt stod för 95 % av dosen (cirka 93 % av dosen var utsöndrad inom 48 timmar). Utsöndring via faeces stod för endast 0,3 % av dosen. Den kumulativa urinutsöndringen av levetiracetam och dess primära metabolit stod för 66 % respektive 24 % av dosen under de första 48 timmarna.

Renal utsöndring av levetiracetam och ucb L057 är 0,6 respektive 4,2 ml/min/kg vilket tyder på att levetiracetam utsöndras genom glomerulär filtration med efterföljande tubulär reabsorption och att den primära metaboliten också utsöndras genom aktiv tubulär sekretion tillsammans med glomerulär filtration. Levetiracetams eliminering är korrelerad till kreatininclearance.

Äldre

Hos äldre ökas halveringstiden med ca 40 % (10 till 11 timmar). Detta relateras till försämrad njurfunktion hos denna grupp (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Apparent clearance av både levetiracetam och dess primära metabolit är korrelerad till kreatininclearance. Därför rekommenderas justering av den dagliga dosen av Levetiracetam Actavis Group med hänsyn till kreatininclearance hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Hos anuriska vuxna patienter med njursjukdom i slutstadiet var halveringstiden cirka 25 timmar under perioder mellan dialys respektive 3,1 timmar under dialys. Den fraktionella elimineringen av levetiracetam var 51 % under en typisk 4-timmars dialys.

Nedsatt leverfunktion

Hos personer med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion förekom ingen relevant ändring av clearance av levetiracetam. Hos de flesta försökspersonerna med kraftigt nedsatt leverfunktion reducerades clearance av levetiracetam med mer än 50 % beroende på en samtidigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Pediatrisk population

Barn (4 till 12 år)

Efter administrering av en oral engångsdos (20 mg/kg) till barn med epilepsi (6 till 12 år) var levetiracetams halveringstid 6 timmar. Apparent viktjusterad clearance var ca 30 % högre än hos vuxna med epilepsi.

Levetiracetam absorberades snabbt efter upprepad administrering av oral dos (20 till 60 mg/kg/dag) till barn med epilepsi (4 till 12 år). Maximal plasmakoncentration observerades 0,5 till 1,0 timme efter dosering. Linjära och dosproportionella ökning observerades för maximala plasmakoncentrationer och area under kurvan. Halveringstiden för eliminering var cirka 5 timmar. Skenbart kroppsclarence var 1,1 ml/min/kg.

Spädbarn och barn (1 månad till 4 år)

Efter administrering av singeldos (20 mg/kg) av en 100 mg/ml oral lösning till barn med epilepsi (1 månad till 4 år) absorberades levetiracetam snabbt och maximala plasmakoncentrationer observerades cirka 1 timme efter dosering. De farmakokinetiska resultaten indikerade att halveringstiden var kortare (5,3 timmar) än för vuxna (7,2 timmar) och skenbart clearance var snabbare (1,5 ml/min/kg) än för vuxna (0,96 ml/min/kg).

I den populationsfarmakokinetiska analysen som utfördes på patienter från 1 månad till 16 år visades signifikant korrelation mellan kroppsvikt och skenbart clearance (clearance ökade med ökning i kroppsvikt) respektive skenbar distributionsvolym. Båda parametrarna påverkades också av ålder. Denna effekt var uttalad för de yngre spädbarnen, och minskade med ökande ålder, för att bli försumbar runt 4-årsåldern.

I båda populationsfarmakokinetiska analyserna visades en cirka 20 %-ig ökning av skenbart clearance för levetiracetam när det administrerades samtidigt med ett enzyminducerande läkemedel mot epilepsi.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data visade ingen speciell risk för människor baserat på gängse studier av farmakologisk säkerhet, genotoxicitet och carcinogen potential.

Biverkningar som inte observerats i kliniska studier men som observerats hos råttor och i mindre utsträckning hos mus vid exponeringsnivåer liknande humana exponeringsnivåer och med möjlig relevans för klinisk användning var leverförändringar, som indikerar en adapterande respons såsom ökad vikt och centrilobular hypertrofi, fettinfiltration och ökade leverenzym i plasma.

Inga oönskade effekter på fertiliteten observerades hos han- eller honrattor vid doser upp till 1800 mg/kg/dag (6 gånger den maximala rekommenderade humana dosen [MRHD] på basis av mg/m² eller exponering) hos föräldrar eller F1-generationen.

Två utvecklingsstudier på embryo/foster (embryo-fetal development (EFD) studies) utfördes på råttor vid 400, 1200 och 3600 mg/kg/dag. Vid 3600 mg/kg/dag visades i endast den ena av de 2 EFD-studierna en liten minskning i fostervikt som förknippades med en marginell ökning i

skelettvariation/mindre anomalier. Ingen effekt sågs på embryodödlighet och ingen ökning i incidensen av missbildningar. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) var 3600 mg/kg/dag för dräktiga honrättor (12 gånger MRHD på mg/m²-basis) och 1200 mg/kg/dag för foster.

Fyra utvecklingsstudier på embryo/foster utfördes på kaniner med doser om 200, 600, 800, 1200 och 1800 mg/kg/dag. Dosnivån 1800 mg/kg/dag medförde en markant maternell toxicitet och en minskning i fostervikt förknippad med en ökning i incidensen av foster med kardiovaskulära anomalier/skelettanomalier. NOAEL var <200 mg/kg/dag för mödrarna och 200 mg/kg/dag för fostren (likvärdigt med MRHD på mg/m²-basis).

En peri-och postnatal utvecklingsstudie utfördes på rättor med levetiracetamdoser om 70, 350 och 1800 mg/kg/dag. NOAEL var ≥1800 mg/kg/dag för F0-honorna och för överlevnad, tillväxt och utveckling av F1-avkomman fram till avvänjning (6 gånger MRHD på mg/m²-basis).

Studier på neonatala och juvenila rättor och hundar visade att det inte fanns några negativa effekter i någon av standardmätningarna för utveckling och mognad vid doser upp till 1800 mg/kg/dag (6-17 gånger MRHD på mg/m²-basis).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

natriumcitrat
citronsyramonohydrat
metylparahydroxibensoat (E218)
propylparahydroxibensoat (E216)
ammoniumglycyrrhizat
glycerin
glycerol (E422)
flytande maltitol (E965)
acesulfamkalium (E950)
druvessens (innehåller propylenglykol)
renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år
Efter första öppnandet: 7 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

300 ml bärnstensfärgad glasflaska (typ III) med ett vitt barnsäkert lock (polypropen) i en pappkartong som också innehåller en 10 ml graderad doseringsspruta för oral användning (polypropen, polyeten).

300 ml bärnstensfärgad glasflaska (typ III) med ett vitt barnsäkert lock (polypropen) i en pappkartong som också innehåller en 3 ml graderad doseringsspruta för oral användning (polypropen, polyeten) och en adapter för sprutan (polyeten).

300 ml bärnstensfärgad glasflaska (typ III) med ett vitt barnsäkert lock (polypropen) i en pappkartong som också innehåller en 1 ml graderad doseringsspruta för oral användning (polypropen, polyeten) och en adapter till sprutan (polyeten).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/738/001
EU/1/11/738/002
EU/1/11/738/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 5 december 2011
Datum för den senaste förnyelsen: 8 augusti 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRORDNANDE
OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

Balkanpharma-Troyan AD
1 Krayrechna Str.
BG-5600 Troyan
Bulgarien

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- ***Periodisk säkerhetsuppdatering***

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan (RMP)**

Ej relevant.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong till 300 ml flaska med 1 ml doseringsspruta

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml oral lösning
levetiracetam
För barn i åldrarna 1 månad till yngre än 6 månader.

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml innehåller 100 mg levetiracetam.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller E216, E218, flytande maltitol (E965) och propylenglykol (E1520). Se bibacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

300 ml oral lösning med en 1 ml oral doseringsspruta och en adapter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.
Använd den 1 ml orala doseringssprutan och adaptern som ingår i förpackningen.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP
Använd inte efter 7 månader från första öppnandet av flaskan.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Island

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/738/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

Etikett till 300 ml flaska med 1 ml doseringsspruta

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml oral lösning
levetiracetam
För barn i åldrarna 1 månad till yngre än 6 månader.

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml innehåller 100 mg levetiracetam.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller E216, E218, flytande maltitol (E965) och propylenglykol (E1520).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

300 ml oral lösning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.
Använd den 1 ml orala doseringssprutan och adaptorn som ingår i förpackningen.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP
Använd inte efter 7 månader från första öppnandet av flaskan.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

Actavis

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/11/738/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong till 300 ml flaska med 3 ml doseringsspruta

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml oral lösning
levetiracetam
För barn i åldrarna 6 månader till yngre än 4 år.

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml innehåller 100 mg levetiracetam.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller E216, E218, flytande maltitol (E965) och propylenglykol (E1520). Se biverksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

300 ml oral lösning med en 3 ml oral doseringsspruta och en adapter.
Använd den 3 ml orala doseringssprutan och adaptern som ingår i förpackningen.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs biverksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP
Använd inte efter 7 månader från första öppnandet av flaskan.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Island

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/738/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

Etikett till 300 ml flaska med 3 ml doseringsspruta

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml oral lösning
levetiracetam
För barn i åldrarna 6 månader till yngre än 4 år.

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml innehåller 100 mg levetiracetam.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller E216, E218, flytande maltitol (E965) och propylenglykol (E1520).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

300 ml oral lösning
Använd den 3 ml orala doseringssprutan och adaptorn som ingår i förpackningen.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.
Använd den 3 ml orala doseringssprutan och adaptorn som ingår i förpackningen.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP
Använd inte efter 7 månader från första öppnandet av flaskan.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Actavis

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/738/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong till 300 ml flaska med 10 ml doseringsspruta

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml oral lösning
levetiracetam
För vuxna och barn från 4 års ålder.

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml innehåller 100 mg levetiracetam.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller E216, E218, flytande maltitol (E965) och propylenglykol (E1520). Se biverksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

300 ml oral lösning med en 10 ml oral doseringsspruta.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs biverksedeln före användning.
Oral användning.
Använd den 10 ml orala doseringssprutan som ingår i förpackningen.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP
Använd inte efter 7 månader från första öppnandet av flaskan.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Island

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/738/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

Etikett till 300 ml flaska med 10 ml doseringsspruta

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml oral lösning
levetiracetam
För vuxna och barn från 4 års ålder.

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml innehåller 100 mg levetiracetam.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller E216, E218, flytande maltitol (E965) och propylenglykol (E1520).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

300 ml oral lösning
Använd den 10 ml orala doseringssprutan som ingår i förpackningen.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.
Använd den 10 ml orala doseringssprutan som ingår i förpackningen.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP
Använd inte efter 7 månader från första öppnandet av flaskan.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Actavis

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/738/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml oral lösning levetiracetam

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du eller ditt barn börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomssymtom som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Levetiracetam Actavis Group är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Levetiracetam Actavis Group
3. Hur du tar Levetiracetam Actavis Group
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Levetiracetam Actavis Group ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Levetiracetam Actavis Group är och vad det används för

Levetiracetam är ett läkemedel mot epilepsi (ett läkemedel som används för att behandla epileptiska anfall).

Levetiracetam Actavis Group används:

- som ensam behandling hos vuxna och ungdomar från 16 års ålder med nydiagnostiserad epilepsi för att behandla en viss typ av epilepsi. Epilepsi är ett tillstånd där patienterna har upprepade anfall (kramper). Levetiracetam används för den form av epilepsi där anfallen till en början endast påverkar den ena sidan av hjärnan, men kan därefter sprida sig till större områden på båda sidor av hjärnan (partiella anfall med eller utan sekundär generalisering). Din läkare har gett dig levetiracetam för att minska antalet anfall.
- som tillägg till andra läkemedel mot epilepsi för att behandla:
 - partiella anfall med eller utan generalisering hos vuxna, ungdomar, barn och nyfödda från en månads ålder
 - myokloniska anfall (korta, plötsliga ryckningar i någon muskel eller muskelgrupp) hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder med juvenil myoklonisk epilepsi
 - primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall (större anfall, inklusive medvetandeförlust) hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder med generaliserad epilepsi av okänt ursprung (den typ av epilepsi som anses vara ärftlig).

2. Vad du behöver veta innan du tar Levetiracetam Actavis Group

Ta inte Levetiracetam Actavis Group

- Om du är allergisk mot levetiracetam, pyrrolidonderivat eller mot något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Levetiracetam Actavis Group.

- Om du lider av njurproblem, följ läkarens instruktioner. Han/hon avgör om din dos behöver justeras.
- Om du märker att tillväxten saktar ned eller att puberteten utvecklas på oväntat sätt hos ditt barn,

kontakta din läkare.

- Ett litet antal personer som behandlats med läkemedel mot epilepsi som t ex levetiracetam, har också haft tankar på att skada sig själv eller begå självmord. Om du har några symtom på depression och/eller självmordstankar, kontakta din läkare.
- Om du eller någon i din familj har en tidigare sjukdomshistoria med oregelbunden hjärtrytm (syns på elektrokardiogram, EKG) eller om du har en sjukdom och/eller får behandling som ökar benägenheten för oregelbunden hjärtrytm eller rubbningar i saltbalansen.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om någon av följande biverkningar blir allvarlig eller varar längre än ett par dagar:

- Onormala tankar, lättretlighet eller ovanligt aggressiva reaktioner, eller om du eller din familj och vänner märker betydande förändringar i ditt humör eller beteende.
- Förvärrad epilepsi:
Dina anfall kan i sällsynta fall förvärras eller ske oftare, främst under första månaden efter påbörjad behandling eller vid ökning av dosen.
Om du har en mycket sällsynt form av tidigt debuterande epilepsi (epilepsi förknippad med SCN8A-mutationer) som orsakar flera olika typer av anfall och funktionsnedsättning kan du märka att anfallen fortsätter eller förvärras under din behandling.

Uppsök en läkare så snart som möjligt om du upplever något av dessa nya symtom medan du tar Levetiracetam Actavis Group.

Barn och ungdomar

Levetiracetam Actavis Group ska inte användas till barn och ungdomar under 16 år som ensam behandling (monoterapi).

Andra läkemedel och Levetiracetam Actavis Group

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Ta inte makrogol (ett läkemedel som används som laxermedel) en timme före och en timme efter att du har tagit levetiracetam eftersom det kan resultera i en minskning av dess effekt.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Levetiracetam kan användas under graviditet, men endast om läkaren efter noggrant övervägande anser det vara nödvändigt.

Du ska inte avbryta din behandling utan att först diskutera detta med din läkare. En risk för fosterskador hos ditt ofödda barn kan inte helt uteslutas.

Amning är inte rekommenderat under behandling.

Körförmåga och användning av maskiner

Levetiracetam Actavis Group kan försämra din förmåga att köra bil eller hantera verktyg eller maskiner eftersom Levetiracetam Actavis Group kan göra dig sömnig. Detta är mer troligt i början av behandlingen eller efter ökning av dosen. Du bör inte köra bil eller använda maskiner förrän det fastställts att din förmåga att utföra sådana aktiviteter inte påverkas.

Levetiracetam Actavis Group innehåller metylparahydroxibensoat, propylparahydroxibensoat, maltitol, propylenglykol och natrium

Levetiracetam Actavis Group oral lösning innehåller metylparahydroxibensoat (E218) och propylparahydroxibensoat (E216) som kan ge allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

Levetiracetam Actavis Group oral lösning innehåller också maltitol. Om du har fått veta av din läkare att du inte tål vissa sockerarter, kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

Levetiracetam Actavis Group oral lösning innehåller propylenglykol (E1520). Om ditt barn är yngre än 4 veckor, kontakta läkare eller apotekspersonal innan barnet använder läkemedlet, särskilt om barnet använder andra läkemedel som innehåller propylenglykol eller alkohol.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar Levetiracetam Actavis Group

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Levetiracetam Actavis Group ska tas två gånger om dagen, en gång på morgonen och en gång på kvällen, vid ungefär samma tid varje dag.

Ta den orala lösningen enligt din läkares ordination.

Ensam behandling (från 16 års ålder)

Vuxna (≥18 år) och ungdomar från 16 år:

Mät upp rätt dos med hjälp av 10 ml-sprutan som medföljer i förpackningen för patienter som är 4 år och äldre.

Rekommenderad dos: Levetiracetam Actavis Group ska tas två gånger om dagen i två lika stora doser, där varje dos är mellan 5 ml (500 mg) och 15 ml (1 500 mg).

När du först börjar ta Levetiracetam Actavis Group kommer din läkare att förskriva en **lägre dos** under 2 veckor innan du får den lägsta rekommenderade dagliga dosen.

Tilläggsbehandling

Dos till vuxna och ungdomar (12 till 17 år):

Mät upp rätt dos med hjälp av 10 ml-sprutan som medföljer i förpackningen för patienter som är 4 år och äldre.

Rekommenderad dos: Levetiracetam Actavis Group ska tas två gånger om dagen i två lika stora doser, där varje dos är mellan 5 ml (500 mg) och 15 ml (1 500 mg).

Dos till barn som är 6 månader och äldre:

Läkaren ordinerar Levetiracetam Actavis Group i den läkemedelsform som är mest lämplig med tanke på ålder, vikt och dos.

För barn i åldern 6 månader till 4 år, mät upp rätt dos med hjälp av 3 ml-sprutan som medföljer i förpackningen.

För barn över 4 år, mät upp rätt dos med hjälp av 10 ml-sprutan som medföljer i förpackningen.

Rekommenderad dos: Levetiracetam Actavis Group ska tas två gånger om dagen i två lika stora doser, där varje dos är mellan 0,1 ml (10 mg) och 0,3 ml (30 mg) per kilo kroppsvikt hos barnet (se doseringsexempel i tabellen nedan).

Dos till barn som är 6 månader och äldre

Vikt	Startdos: 0,1 ml/kg två gånger om dagen	Maxdos: 0,3 ml/kg två gånger om dagen
6 kg	0,6 ml två gånger om dagen	1,8 ml två gånger om dagen
8 kg	0,8 ml två gånger om dagen	2,4 ml två gånger om dagen
10 kg	1 ml två gånger om dagen	3 ml två gånger om dagen
15 kg	1,5 ml två gånger om dagen	4,5 ml två gånger om dagen
20 kg	2 ml två gånger om dagen	6 ml två gånger om dagen
25 kg	2,5 ml två gånger om dagen	7,5 ml två gånger om dagen
Från 50 kg	5 ml två gånger om dagen	15 ml två gånger om dagen

Dos till spädbarn (1 månad till yngre än 6 månader)

För spädbarn i åldern 1 månad till yngre än 6 månader, mät upp rätt dos med 1 ml-sprutan som medföljer i förpackningen.

Rekommenderad dos: Levetiracetam Actavis Group ska tas två gånger om dagen i två lika stora doser, där varje dos är mellan 0,07 ml (7 mg) och 0,21 ml (21 mg) per kilo kroppsvikt hos spädbarnet (se doseringsexempel i tabellen nedan).

Dos till spädbarn (1 månad till yngre än 6 månader):

Vikt	Startdos: 0,07 ml/kg två gånger om dagen	Maxdos: 0,21 ml/kg två gånger om dagen
4 kg	0,3 ml två gånger om dagen	0,85 ml två gånger om dagen
5 kg	0,35 ml två gånger om dagen	1,05 ml två gånger om dagen
6 kg	0,45 ml två gånger om dagen	1,25 ml två gånger om dagen
7 kg	0,5 ml två gånger om dagen	1,5 ml två gånger om dagen

Administreringssätt:

Efter att korrekt dos mätts upp med lämplig spruta kan Levetiracetam Actavis Group oral lösning spädas i ett glas vatten eller nappflaska. Du kan ta Levetiracetam Actavis Group med eller utan mat. Levetiracetam kan ge en bitter smak i munnen.

Instruktion för användning:

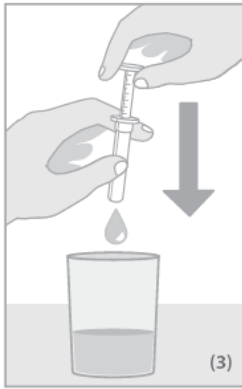
Instruktion för användning till 10 ml doseringsspruta



Öppna flaskan. Innan du börjar mätningförfarandet, se till att den genomskinliga doseringsenheten på doseringssprutan samt den vita kolven är i nedersta läget. För att mäta doseringsmängden, använd en hand till att hålla doseringssprutan och den andra handen för att dra upp kolven tills du kommer till graderingen som motsvarar den mängd i milliliter (ml) som din läkare ordinerat (Figur 1).



Drag sprutan med doseringsenheten ur flaskan (Figur 2).



Töm innehållet i doseringssprutan i ett glas vatten genom att trycka ned kolven. Var noga med att dricka hela innehållet i glaset. Innehållet i doseringssprutan kan också ges direkt från doseringssprutan i munnen eller tömmas på en sked (Figur 3).

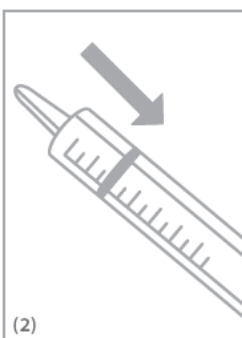


Tvätta doseringssprutan med vatten efter användning och stäng flaska med plastskruvlocket (Figur 4).

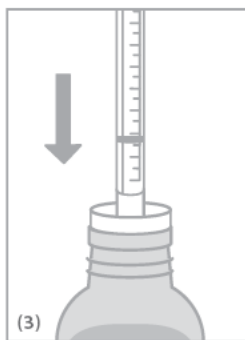
Instruktion för användning till 1 ml och 3 ml doseringssprutor med en adapter.



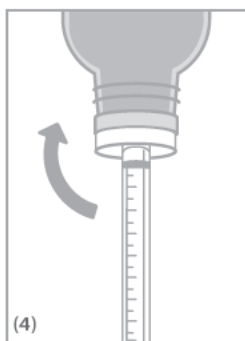
Öppna flaskan och tryck doseringssprutadaptern ordentligt ner i flaskhalsen (Figur 1).



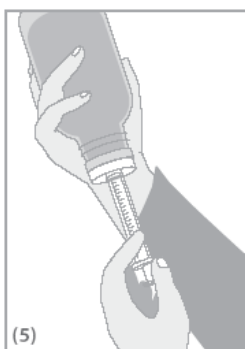
Ta doseringssprutan och dra tillbaka kolven en bit (Figur 2).



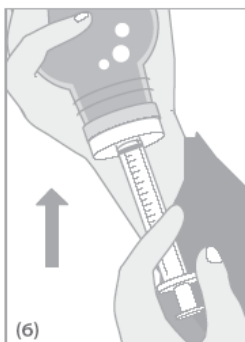
Tryck in doseringssprutans spets i adapterns öppning. Tryck sakta in kolven för att föra in luft i flaskan (Figur 3).



Vänd flaskan upp och ned med doseringssprutan fortfarande på plats (Figur 4).

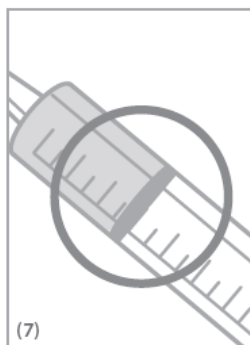


Dra ner kolven och fyll doseringssprutan med en mängd lösning något utanför den ordinerade dosen (Figur 5).



Om några bubblor förekommer i doseringssprutan, håll flaskan upp och ned och tryck in kolven något

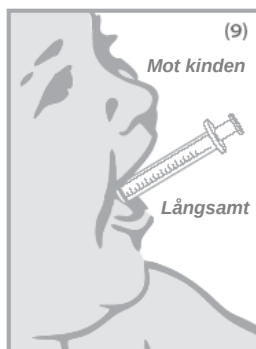
och dra tillbaka den igen. Upprepa tills det inte finns några bubblor i doseringssprutan (Figur 6).



Tryck in kolven långsamt till märket som motsvarar den mängd i milliliter (ml) som din läkare ordinerat (Figur 7).



Vänd flaskan rätt upp och ta loss doseringssprutan (Figur 8).



Till små barn, sätt försiktigt doseringssprutspetsen i barnets mun på insidan av kinden. Tryck in kolven långsamt och låt barnet svälja innehållet i doseringssprutan. Innehållet i doseringssprutan kan också tömmas i ett glas vatten eller nappflaskan. Var noga med att dricka hela innehållet i glaset (Figur 9).



Tvätta doseringssprutan med vatten efter användning och stäng flaska med plastskruvlocket (Figur 10).

Behandlingstid:

- Levetiracetam Actavis Group används som en långtidsbehandling. Du bör fortsätta behandlingen med Levetiracetam Actavis Group under så lång tid som din läkare har sagt.
- Upphör inte med behandlingen utan att rådfråga din läkare, eftersom detta kan öka antalet anfall.

Om du använder mera Levetiracetam Actavis Group än vad du borde

Möjliga biverkningar vid överdosering av Levetiracetam Actavis Group är sömnhet, upprördhet, aggression, minskad vakenhet, hämning av andningen och koma.

Kontakta din läkare om du tagit mer Levetiracetam Actavis Group än vad du borde. Läkaren kommer att besluta om den bästa behandlingen av överdos.

Om du har glömt att ta Levetiracetam Actavis Group

Kontakta din läkare om du har missat en eller flera doser.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att använda Levetiracetam Actavis Group

Om behandlingen med Levetiracetam Actavis Group ska avslutas bör detta ske gradvis för att undvika en ökning av anfällen. Om din läkare beslutar att avsluta din behandling med Levetiracetam Actavis Group kommer han/hon att instruera dig om hur behandlingen med Levetiracetam Actavis Group ska avslutas gradvis.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Tala omedelbart med din läkare eller uppsök närmaste akutmottagning om du upplever:

- svaghet, svindelkänsla eller känner dig yr eller har svårigheter att andas eftersom detta kan vara tecken på en allvarlig allergisk (anafylaktisk) reaktion
- svullnad i ansikte, läppar, tunga och svalg (Quinckes ödem)
- influensaliknande symtom och utslag i ansiktet följt av ett utbrett utslag med feber, förhöjda nivåer av leverenzymmer som ses i blodprover, och en ökning av en typ av vita blodkroppar (eosinofili) och förstörade lymfkörtlar (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms [DRESS])
- symtom såsom liten urinvolym, trötthet, illamående, kräkningar, förvirring och svullnad i ben, vrister eller fötter, eftersom detta kan vara ett tecken på plötsligt försämrade njurfunktion
- hudutslag som kan bilda blåsor och ser ut som små måltavlor (centrala mörka fläckar omgivna av ett blekare område med en mörk ring runt kanten) (erythema multiforme)
- ett omfattande hudutslag med blåsor och flagnande hud, särskilt runt munnen, näsan, ögonen och könsorganen (Stevens-Johnsons syndrom)
- en svårare form av hudutslag som orsakar hudavlossning på mer än 30% av kroppsytan (toxisk epidermal nekrolys)
- tecken på allvarliga mentala förändringar eller om någon i din omgivning upptäcker tecken på förvirring, dåsighet (sömnighet), amnesi (minnesförlust), försämrat minne (glömska), onormalt beteende eller andra neurologiska tecken inklusive ofrivilliga eller okontrollerade rörelser. Dessa kan vara symtom på encefalopati.

De oftast rapporterade biverkningarna är inflammation i näsa och/eller svalg, somnolens (sömnighet), huvudvärk, trötthet och yrsel. I början av behandlingen eller vid dosökning kan biverkningar såsom sömnighet, trötthet och yrsel vara mer vanliga.

Dessa biverkningar borde emellertid minska med tiden.

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer

- inflammation i näsa och/eller svalg
- somnolens (sömnighet), huvudvärk

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

- anorexi (förlorad aptit)
- depression, fientlighet eller aggression, ångest, sömnlöshet, nervositet eller irritabilitet
- kramper, balansstörningar, yrsel (känsla av instabilitet), dvala (brist på energi och entusiasm), tremor (ofrivilligt skakande)
- vertigo (känsla av rotation)
- hosta
- buksmärta, diarré, dyspepsi (magbesvär), kräkningar, illamående
- utslag
- kraftlöshet/utmattning (trötthet)

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer

- nedsatt antal blodplättar, nedsatt antal vita blodkroppar
- viktninskning, viktökning
- självmordsförsök, självmordstankar, mentala störningar, onormalt beteende, hallucinationer, ilska, förvirring, panikattacker, känslomässig labilitet/humörsvägningar, upprördhet
- amnesi (minnesförlust), försämring av minnet (glömska), onormal koordination/ataxi (försämrade koordination av rörelserna), parestesi (stickningar), störning i uppmärksamheten (nedsatt koncentrationsförmåga)
- diplopi (dubbelseende), dimsyn
- förhöjda/onormala värden på leverfunktionstest
- håravfall, eksem, klåda
- muskelsvaghet, myalgi (muskelsmärta)
- skada

Sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer

- infektion
- nedsatt antal alla typer av blodkroppar
- allvarliga allergiska reaktioner (DRESS, anafylaktisk reaktion [svår och allvarlig allergisk reaktion], angioödem [svullnad i ansikte, läppar, tunga och svalg])
- minskad koncentration av natrium i blodet
- självmord, personlighetsstörningar (beteendeproblem), onormalt tänkande (långsamt tänkande, oförmåga till koncentration)
- delirium
- encefalopati (se delavsnittet "Tala omedelbart med din läkare" för en detaljerad beskrivning av symtomen)
- anfallen kan förvärras eller ske oftare
- okontrollerbara muskelspasmer som påverkar huvud, bål, armar och ben, svårigheter att kontrollera rörelser, hyperkinesi (hyperaktivitet)
- förändrad hjärtrytm (ekokardiogram)
- pankreatit
- leversvikt, hepatit
- hastigt försämrade njurfunktion
- utslag som kan bilda blåsor och ser ut som små fläckar, mörka punkter omgivna av ljusare ytor, med en svart linje runt kanten (erythema multiforme), utspridda utslag med blåsor och flagnande hud, särskilt runt munnen, näsan, ögonen och könsorganen (Stevens-Johnsons syndrom) och mer

allvarliga former som orsakar hudavlossning på mer än 30 % av kroppsytan (toxisk epidermal nekrolys)

- rabdomyolys (nedbrytning av muskelvävnad) förenat med förhöjt kreatinfosfokinas i blodet. Förekomsten är signifikant högre hos japanska patienter jämfört med hos icke-japanska patienter.
- haltande gång eller svårigheter att gå
- kombination av feber, muskelstelhet, instabilt blodtryck och instabil puls, förvirring, nedsatt medvetandegrad (kan vara tecken på en störning som kallas malignt neuroleptikasyndrom). Förekomsten är signifikant högre hos japanska patienter jämfört med icke-japanska patienter.

Mycket sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer

- återkommande oönskade tankar eller förmimmelser eller ett tvång att göra någonting om och om igen (tvångssyndrom).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Levetiracetam Actavis Group ska förvaras

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och flaskan efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Använd inte efter 7 månader från första öppnandet av flaskan.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är levetiracetam. Varje ml innehåller 100 mg levetiracetam.

Övriga innehållsämnen är: natriumcitrat, citronsyramonohydrat, metylparahydroxibensoat (E218), propylparahydroxibensoat (E216), ammonium glycyrrhizate, glycerin, glycerol (E422), flytande maltitol (E965), acesulfamkalium (E950), druvessens (innehåller propylenglykol), renat vatten.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml oral lösning är en klar, svagt gulbrun lösning.

Levetiracetam Actavis Group 300 ml glasflaska (till barn mellan 4 år och äldre, ungdomar och vuxna) är förpackad i en kartong innehållande en 10 ml oral doseringsspruta (graderad i steg om 0,25 ml).

Levetiracetam Actavis Group 300 ml glasflaska (till nyfödda och små barn i åldern 6 månader och upp till 4 år) är förpackad i en kartong innehållande en 3 ml oral doseringsspruta (graderad i steg om 0,1 ml) och en adapter till doseringssprutan.

Levetiracetam Actavis Group 300 ml glasflaska (till barn i åldern 1 månad och yngre än 6 månader) är förpackad i en kartong innehållande en 1 ml oral doseringsspruta (graderad i steg om 0,05 ml) och en adapter till doseringssprutan.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

Tillverkare

Balkanpharma-Troyan AD
1 Krayrechna Str,
Troyan 5600
Bulgarien

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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.
Tel: +34 913873280

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Slovenija

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

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

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

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Denna bipacksedel reviderades senast

Övriga informationskällor

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu/>.