

 15. januar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Levetiracetam "Stada", oral opløsning**

**0. D.SP.NR.**

 27505

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Levetiracetam "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml indeholder 100 mg levetiracetam.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver ml indeholder 2,5 mg methylparahydroxybenzoat (E218), 300 mg flydende maltitol (E965), 14,8 mg natrium og 0,0016 mg benzylalkohol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Oral opløsning

 Klar væske.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Indikationen for Levetiracetam "Stada" er monoterapibehandling af voksne og unge over 16 år, som for nyligt har fået stillet diagnosen partiel epilepsi med eller uden sekundær generalisering.

Indikationen for Levetiracetam "Stada" er tillægsbehandling

* af voksne, unge, børn og spædbørn over 1 måned med partiel epilepsi med eller uden sekundær generalisering.
* af voksne og unge over 12 år med juvenil myoklon epilepsi med myoklone anfald.
* af voksne og unge over 12 år med idiopatisk generaliseret epilepsi med primært generaliserede tonisk-kloniske anfald.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Partielt udløste anfald*

Den anbefalede dosering ved monoterapi (fra 16 år) og tillægsbehandling er den samme; som beskrevet nedenfor.

*Alle indikationer*

*Voksne (≥18 år) og unge (12 til 17 år), som vejer 50 kg eller mere*

Den initiale terapeutiske dosis er 500 mg to gange dagligt. Man kan starte med denne dosering fra den første behandlingsdag. Der kan imidlertid gives en lavere initialdosis på 250 mg to gange dagligt baseret på lægens vurdering af anfaldsreduktion i forhold til potentielle bivirkninger. Dette kan øges til 500 mg to gange dagligt efter to uger.

Afhængigt af klinisk effekt og tolerabilitet kan den daglige dosis øges til 1.500 mg to gange dagligt. Dosisændring kan gennemføres med en dosisøgning eller -reduktion på 250 mg eller 500 mg to gange dagligt hver anden til fjerde uge.

*Unge (12 til 17 år), som vejer under 50 kg, og børn over 1 måned*

Lægen bør ordinere den mest hensigtsmæssige lægemiddelform, pakningsstørrelse og styrke afhængigt af alder, vægt og dosis. Se afsnittet Pædiatrisk population for dosisjusteringer baseret på vægt.

Seponering

Hvis behandlingen med levetiracetam skal afbrydes, anbefales det at seponere gradvist (f.eks. for voksne og unge, som vejer mere end 50 kg: reduktion med 500 mg to gange dagligt hver anden til fjerde uge; for spædbørn over 6 måneder, børn og unge, som vejer under 50 kg: dosis bør ikke reduceres med mere end 10 mg/kg to gange dagligt hver anden uge; for spædbørn (under 6 måneder): dosis bør ikke reduceres med mere end 7 mg/kg to gange dagligt hver anden uge).

Særlige populationer

*Ældre (65 år og derover)*

Dosisjustering anbefales hos ældre patienter med nedsat nyrefunktion (se "Nedsat nyrefunktion" nedenfor).

*Nedsat nyrefunktion*

Den daglige dosis skal justeres individuelt i forhold til nyrefunktion.

Dosis hos voksne skal justeres i henhold til nedenstående tabel. For at anvende denne doseringstabel er det nødvendigt at beregne patientens kreatininclearance (CLcr) i ml/min. Hos voksne og unge, som vejer over 50 kg, kan CLcr i ml/min beregnes ud fra serum-kreatinin (mg/dl) ved at anvende følgende formel:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| CLcr (ml/min) |  | [140-alder (år)] x vægt (kg) |  |
| *=* | *---------------------------------------* | (× 0,85 for kvinder) |
|  | 72 x serumkreatinin (mg/dl) |  |

 Derefter justeres CLcr for legemsoverfladeareal (BSA) på følgende måde:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| CLcr (ml/min/1,73 m2) |  | CLcr (ml/min) |  |
| *=* | *---------------------------------------* | (× 1,73) |
|  | Personens BSA (m2) |  |

Dosisjustering for voksne og unge patienter, der vejer mere end 50 kg, med nedsat nyrefunktion:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Nyrefunktion | Kreatininclearance (ml/min/1,73m2) | Dosis og hyppighed |
| Normal | > 80 | 500 til 1.500 mg to gange dagligt |
| Let nedsat | 50-79 | 500 til 1.000 mg to gange dagligt |
| Moderat nedsat | 30-49 | 250 til 750 mg to gange dagligt |
| Svært nedsat | < 30 | 250 til 500 mg to gange dagligt |
| Patienter i slutstadiet af nyresygdom, som er i dialyse (1) | - | 500 til 1.000 mg en gang dagligt (2) |

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

(2) Efter dialyse anbefales 250 mg til 500 mg som supplerende dosis.

Hos børn med nedsat nyrefunktion skal levetiracetam-dosis justeres i forhold til nyrefunktionen, da levetiracetamclearance afhænger af nyrefunktionen. Nedenstående anbefaling er baseret på et studie med voksne patienter med nedsat nyrefunktion.

CLcr i ml/min/1,73 m2 kan hos unge, børn og spædbørn beregnes ud fra serum-kreatinin (mg/dl) ved at anvende følgende formel (Schwartz formel):

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| CLcr (ml/min/1,73 m2) |  | Højde (cm) x ks |
| *=* | *---------------------------------------* |
|  | Serum-kreatinin (mg/dl) |

ks= 0,45 hos spædbørn op til 1 år; ks= 0,55 hos børn under 13 år og hos unge kvinder; ks= 0,7 hos unge drenge

Dosisjustering for spædbørn, børn og unge, der vejer mindre end 50 kg, med nedsat nyrefunktion:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Nyrefunktion | Kreatininclearance (ml/min/1,73m2) | Dosis og hyppighed (1) |
| Spædbørn fra 1 måned til under 6 måneder | Spædbørn mellem 6 og 23 måneder, børn og unge som vejer under 50 kg |
| Normal | > 80 | 7 til 21 mg/kg (0,07 to 0,21 ml/kg) to gange dagligt | 10 til 30 mg/kg (0,10 til 0,30 ml/kg) to gange dagligt |
| Let nedsat | 50-79 | 7 til 14 mg/kg (0,07 til 0,14 ml/kg) to gange dagligt | 10 til 20 mg/kg (0,10 til 0,20 ml/kg) to gange dagligt |
| Moderat nedsat | 30-49 | 3,5 til 10,5 mg/kg (0,035 til 0,105 ml/kg) to gange dagligt | 5 til 15 mg/kg (0,05 til 0,15 ml/kg) to gange dagligt |
| Svært nedsat | < 30 | 3,5 til 7 mg/kg (0,035 til 0,07 ml/kg) to gange dagligt | 5 til 10 mg/kg (0,05 til 0,10 ml/kg) to gange dagligt |
| Patienter i slutstadiet af nyresygdom, som er i dialyse | -- | 7 til 14 mg/kg (0,07 til 0,14 ml/kg) en gang dagligt (2) (4) | 10 til 20 mg/kg (0,10 til 0,20 ml/kg) en gang dagligt (3) (5) |

(1) Levetiracetam "Stada" oral opløsning bør anvendes ved doser under 250 mg, for doser, som ikke er delelige med 250 mg, når anbefalet dosis ikke kan opnås ved at tage flere tabletter og til patienter, som ikke er i stand til at synke tabletter.

(2) En 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) støddosis anbefales på den første behandlingsdag med levetiracetam.

(3) En 15 mg/kg (0,15 ml/kg) støddosis anbefales på den første behandlingsdag med levetiracetam.

(4) Efter dialyse anbefales 3,5 til 7 mg/kg (0,035 til 0,07 ml/kg) som supplerende dosis.

(5) Efter dialyse anbefales 5 til 10 mg/kg (0,05 til 0,10 ml/kg) som supplerende dosis.

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Hos patienter med svært nedsat leverfunktion kan kreatininclearance underestimere nyreinsufficiensen. Derfor anbefales en reduktion på 50 % af den daglige vedligeholdelsesdosis, når kreatininclearance er <60 ml/min/1,73 m2.

Pædiatrisk population

Lægen bør ordinere den mest hensigtsmæssige lægemiddelform, pakningsstørrelse og styrke afhængigt af alder, vægt og dosis.

Levetiracetam oral opløsning bør foretrækkes til spædbørn og børn under 6 år. Desuden er de tilgængelige tabletstyrker ikke egnet til initialbehandling af børn, som vejer mindre end 25 kg, til patienter, som ikke er i stand til at synke tabletter, eller til administration af doser under 250 mg. I alle ovennævnte tilfælde skal levetiracetam oral opløsning anvendes.

*Monoterapi*

Levetiracetams sikkerhed og virkning som monoterapibehandling hos børn og unge under 16 år er ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data.

*Unge (16 og 17 år), som vejer 50 kg eller mere, og som for nyligt har fået stillet diagnosen epilepsi med partielt udløste anfald med eller uden sekundær generalisering.* Se ovenstående afsnit om voksne *(≥18 år) og unge (12 til 17 år), som vejer 50 kg eller mere.*

*Tillægsbehandling til spædbørn i alderen 6 til 23 måneder, børn (2 til 11 år) og unge (12 til 17 år), som vejer mindre end 50 kg*

Den initiale terapeutiske dosis er 10 mg/kg to gange dagligt.

Afhængigt af klinisk respons og tolerabilitet kan dosis øges med 10 mg/kg to gange dagligt hver anden uge op til højst 30 mg/kg to gange dagligt. Dosisændring bør ikke overskride en dosisøgning eller ‑reduktion på mere end 10 mg/kg to gange dagligt hver anden uge. Den laveste effektive dosis bør anvendes til alle indikationer.

Dosis til børn, som vejer 50 kg eller mere, er den samme som til voksne for alle indikationer.

Se ovenstående afsnit om *voksne (≥18 år) og unge (12 til 17 år), som vejer 50 kg eller mere, for alle indikationer.*

Dosisanbefalinger til spædbørn fra 6 måneder, børn og unge:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Vægt | Initial dosis:10 mg/kg to gange dagligt | Maksimal dosis:30 mg/kg to gange dagligt |
| 6 kg (1) | 60 mg (0,6 ml) to gange dagligt | 180 mg (1,8 ml) to gange dagligt |
| 10 kg (1) | 100 mg (1 ml) to gange dagligt | 300 mg (3 ml) to gange dagligt |
| 15 kg (1) | 150 mg (1,5 ml) to gange dagligt | 450 mg (4,5 ml) to gange dagligt |
| 20 kg (1) | 200 mg (2 ml) to gange dagligt | 600 mg (6 ml) to gange dagligt |
| 25 kg | 250 mg to gange dagligt | 750 mg to gange dagligt |
| Fra 50 kg (2) | 500 mg to gange dagligt | 1.500 mg to gange dagligt |

(1) Børn på 25 kg og derunder bør starte behandlingen med Levetiracetam "Stada" 100 mg/ml oral opløsning.

(2) Dosis til børn og unge, som vejer 50 kg eller mere, er den samme som til voksne.

*Tillægsbehandling til spædbørn i alderen fra 1 måned til under 6 måneder*

Den initiale terapeutiske dosis er 7 mg/kg to gange dagligt.

Afhængigt af klinisk respons og tolerabilitet kan dosis øges med 7 mg/kg to gange dagligt hver anden uge op til den anbefalede dosis på 21 mg/kg to gange dagligt. Dosisændring bør ikke overskride en dosisøgning eller -reduktion på mere end 7 mg/kg to gange dagligt hver anden uge. Den laveste effektive dosis bør anvendes.

Spædbørn bør starte behandlingen med Levetiracetam "Stada" 100 mg/ml oral opløsning.

Dosisanbefalinger til spædbørn i alderen fra 1 måned til under 6 måneder:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Vægt | Initial dosis:7 mg/kg to gange dagligt | Maksimal dosis:21 mg/kg to gange dagligt |
| 4 kg | 28 mg (0,3 ml) to gange dagligt | 84 mg (0,85 ml) to gange dagligt |
| 5 kg | 35 mg (0,35 ml) to gange dagligt | 105 mg (1,05 ml) to gange dagligt |
| 7 kg | 49 mg (0,5 ml) to gange dagligt | 147 mg (1,5 ml) to gange dagligt |

Der er tre tilgængelige pakningsstørrelser:

* En 300 ml flaske med en 10 ml oral sprøjte (som dispenserer op til 1.000 mg levetiracetam) med en målestreg for hver 0,25 ml (svarende til 25 mg).

Denne pakningsstørrelse bør ordineres til børn over 4 år, unge og voksne.

* En 150 ml flaske med en 3 ml oral sprøjte (som dispenserer op til 300 mg levetiracetam) med en målestreg for hver 0,1 ml (svarende til 10 mg).

For at sikre nøjagtig dosering bør denne pakningsstørrelse ordineres til spædbørn og småbørn i alderen fra 6 måneder til under 4 år.

* En 150 ml flaske med en 1 ml oral sprøjte (som dispenserer op til 100 mg levetiracetam) med en målestreg for hver 0,05 ml (svarende til 5 mg).

For at sikre nøjagtig dosering bør denne pakningsstørrelse ordineres til spædbørn i alderen 1 måned til under 6 måneder.

Administration

Levetiracetam "Stada" oral opløsning er til oral anvendelse.

Den orale opløsning kan fortyndes i et glas vand eller i en sutteflaske, og kan tages med eller uden mad. Den bitre smag af levetiracetam kan opleves efter oralt indtag.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller andre pyrrolidonderivater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Nedsat nyrefunktion

Anvendelse af levetiracetam til patienter med nedsat nyrefunktion kan kræve dosisjustering. Hos patienter med svært nedsat leverfunktion anbefales bestemmelse af nyrefunktion før valg af dosis (se pkt. 4.2).

Akut nyreskade

Brug af levetiracetam er i meget sjældne tilfælde blevet forbundet med akut nyreskade, som indtræffer fra få dage til flere måneder efter behandlingsstart.

Blodtælling

Der er blevet beskrevet sjældne tilfælde med fald i blodcelletallet (neutropeni, agranulocytose, leukopeni, trombocytopeni og pancytopeni) i forbindelse med administration af levetiracetam, især i begyndelsen af behandlingen. Det anbefales at foretage en komplet blodtælling hos patienter, som oplever betydelig svækkelse, pyreksi, tilbagevendende infektioner eller koagulationsforstyrrelser (se pkt. 4.8).

Selvmord

Selvmord, selvmordsforsøg, selvmordstanker og -adfærd er rapporteret hos patienter i behandling med antiepileptika (inklusive levetiracetam). En metaanalyse af randomiserede, placebokontrollerede studier med antiepileptika har vist en let øget risiko for selvmordstanker og -adfærd. Mekanismen bag denne risiko er ikke kendt.

Derfor bør patienterne overvåges for, om de får tegn på depression og/eller selvmordstanker og ‑adfærd, og passende behandling bør overvejes. Patienter (og plejepersonale) bør rådes til straks at kontakte en læge, hvis der opstår tegn på depression og/eller selvmordstanker eller -adfærd.

Unormal og aggressiv adfærd

Levetiracetam kan forårsage psykotiske symptomer og unormal adfærd, inklusive irritabilitet og aggressivitet. Patienter, der behandles med levetiracetam, bør overvåges for udvikling af psykiatriske tegn, der tyder på væsentlige humør- og/eller personlighedsændringer. Hvis sådan adfærd bemærkes, bør justering eller gradvis seponering af behandlingen overvejes. Hvis seponering overvejes, se pkt. 4.2.

Forværring af krampeanfald

Som med andre typer af antiepileptika, kan levetiracetam i sjældne tilfælde forværre krampeanfaldshyppighed eller -sværhedsgrad. Denne paradoksale effekt blev overvejende rapporteret inden for den første måned efter påbegyndelse af behandling med levetiracetam eller dosisoptrapning, og var reversibel ved seponering af lægemidlet eller dosisreduktion. Patienterne bør rådes til at konsultere deres læge øjeblikkeligt i tilfælde af forværring af epilepsi.

Forlænget QT-interval på elektrokardiogram

Der er blevet observeret sjældne tilfælde af forlænget QT-interval på EKG under overvågning efter markedsføringen. Levetiracetam skal anvendes med forsigtighed hos patienter med forlænget QTc-interval, hos patienter, der samtidig behandles med lægemidler, der påvirker QTc-intervallet, eller hos patienter med relevant forudeksisterende hjertesygdom eller elektrolytforstyrrelser.

Pædiatrisk population

Tilgængelige data for børn tyder ikke på nogen indvirkning på vækst og pubertet. Langtidsvirkninger på indlæring, intelligens, vækst, endokrin funktion, pubertet og fertilitetspotentiale hos børn kendes imidlertid ikke.

Hjælpestoffer

Levetiracetam "Stada" 100 mg/ml oral opløsning indeholder methylparahydroxybenzoat (E 218), som kan medføre allergiske reaktioner (muligvis forsinket).

Det indeholder også flydende maltitol (E 965) og bør derfor ikke anvendes til patienter med hereditær fructoseintolerans.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Dette lægemiddel indeholder 0,0016 mg benzylalkohol pr. ml. Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner.

Dette lægemiddel må ikke anvendes i længere tid end 1 uge til små børn (under 3 år gamle).

Høje voluminer skal anvendes med forsigtighed og kun hvis nødvendigt, især til gravide og ammende kvinder på grund af risikoen for akkumulering og toksicitet (metabolisk acidose).

Høje voluminer skal anvendes med forsigtighed og kun hvis nødvendigt, især til personer med nedsat lever‑ eller nyrefunktion på grund af risikoen for akkumulering og toksicitet (metabolisk acidose).

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Antiepileptika

Data fra kliniske studier før markedsføring med voksne tyder på, at levetiracetam ikke påvirker serumkoncentrationerne af eksisterende antiepileptika (phenytoin, carbamazepin, valproinsyre, phenobarbital, lamotrigin, gabapentin og primidon), og at disse antiepileptika ikke påvirker levetiracetams farmakokinetik.

Som for voksne er der ikke nogen evidens for klinisk signifikante lægemiddelinteraktioner hos pædiatriske patienter, som fik op til 60 mg/kg levetiracetam pr. dag.

Retrospektiv vurdering af farmakokinetiske interaktioner hos børn og unge (4 til 17 år) med epilepsi bekræftede, at tillægsbehandling med oralt administreret levetiracetam ikke havde indflydelse på *steady-state*-serumkoncentrationer af samtidigt administreret carbamazepin og valproat. Data tydede imidlertid på en 20 % højere levetiracetamclearance hos børn, som fik enzyminducerende antiepileptika. Dosisjustering er ikke nødvendig.

Probenecid

Det er påvist, at probenecid (500 mg fire gange dagligt), en substans, som blokerer den tubulære sekretion i nyrerne, hæmmer renal udskillelse af den primære metabolit, men ikke af levetiracetam. Ikke desto mindre vedbliver koncentrationen af denne metabolit at være lav.

Methotrexat

Der er rapporteret fald i methotraxat-clearance ved samtidig administration af levetiracetam og methotrexat, hvilket resulterede i forhøjet/forlænget methotrexat-koncentration i blodet til potentielt toksiske niveauer. Niveauet af methotrexat og levetiracetam i blodet bør omhyggeligt monitoreres hos patienter, som behandles samtidigt med de to lægemidler.

Orale kontraceptiva og andre farmakokinetiske interaktioner

Levetiracetam 1.000 mg dagligt påvirker ikke farmakokinetikken af orale kontraceptiva (ethinylestradiol og levonorgestrel); endokrine parametre (luteiniserende hormon og progesteron) blev ikke ændret. Levetiracetam 2.000 mg dagligt påvirkede ikke farmakokinetikken af digoxin og warfarin; protrombin-tider blev ikke ændret. Samtidig indtagelse af digoxin, orale kontraceptiva og warfarin påvirkede ikke levetiracetams farmakokinetik.

Laksantia

Der foreligger enkeltstående indberetninger om nedsat effekt af levetiracetam i tilfælde, hvor osmotisk afførende macrogol blev administreret samtidig med oral levetiracetam. Derfor bør macrogol ikke indtages oralt i en time før og en time efter indtagelse af levetiracetam.

Mad og alkohol

Absorptionen af levetiracetam blev ikke ændret ved fødeindtagelse, men absorptionshastigheden blev lettere reduceret.

Der foreligger ingen data vedrørende interaktion mellem levetiracetam og alkohol.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder

Der bør gives medicinsk specialistrådgivning til kvinder i den fertile alder. Behandling med levetiracetam bør revurderes, når en kvinde planlægger at blive gravid. Som med alle typer antiepileptikum bør pludselig seponering af levetiracetam undgås, da dette kan medføre gennembrudsanfald, der vil kunne få alvorlige følger for både kvinden og det ufødte barn. Hvis det er muligt så foretrækkes monoterapi, da behandling med flere antiepileptika (AED’er) kan være forbundet med højere risiko for medfødte misdannelser end behandling med monoterapi, afhængigt af de pågældende antiepileptika.

Graviditet

En stor mængde data indsamlet efter markedsføring fra gravide kvinder, der har fået levetiracetam-monoterapi (flere end 1.800, hvoraf eksponeringen hos flere end 1.500 forekom i løbet af 1. trimester) tyder ikke på en stigning i risikoen for alvorlige medfødte misdannelser. Der findes kun begrænset evidens på neuroudvikling hos børn udsat for levetiracetam-monoterapi *in utero.* De nuværende epidemiologiske undersøgelser (med ca. 100 børn) tyder imidlertid ikke på øget risiko for neuro-udviklingsmæssige forstyrrelser eller forsinkelser.

Levetiracetam kan anvendes under graviditeten, hvis det efter omhyggelig vurdering anses for klinisk nødvendigt. I så fald anbefales den laveste effektive dosis.

Fysiologiske forandringer under graviditeten kan påvirke koncentrationen af levetiracetam. Der er observeret fald i plasmakoncentration af levetiracetam under graviditet. Dette fald er mere udtalt i 3. trimester (op til 60 % af *baseline*-koncentrationen før graviditet). Der skal sikres en passende klinisk kontrol af gravide kvinder, som behandles med levetiracetam.

Amning

Levetiracetam udskilles i modermælk. Amning anbefales derfor ikke.

Hvis behandling med levetiracetam imidlertid er nødvendig under amning, skal fordele/risici ved behandlingen afvejes i forhold til fordele ved amning.

Fertilitet

Der er ikke fundet nogen indvirkning på fertilitet i dyrestudier (se pkt. 5.3). Der findes ingen tilgængelige kliniske data. Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Levetiracetam påvirker i mindre grad eller i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Da den individuelle følsomhed er forskellig, kan nogle patienter opleve døsighed eller andre CNS-relaterede symptomer især i begyndelsen af behandlingen eller ved dosisøgning. Derfor tilrådes forsigtighed hos disse patienter ved udførelse af krævende opgaver, f.eks. kørsel og betjening af maskiner. Patienter skal rådes til ikke at føre motorkøretøj og betjene maskiner, før det er fastslået, at deres evne til at udføre sådanne aktiviteter ikke er påvirket.

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger var nasofaryngitis, døsighed, hovedpine, træthed og svimmelhed. Nedennævnte bivirkningsprofil er baseret på analyse af sammenfattede placebokontrollerede kliniske studier med alle indikationer med i alt 3.416 patienter, der blev behandlet med levetiracetam. Disse data er suppleret med data fra brug af levetiracetam i tilsvarende åbne forlængede studier og erfaringer efter markedsføring. Sikkerhedsprofilen for levetiracetam er generelt den samme på tværs af aldersgrupper (voksne og pædiatriske patienter) og for alle godkendte epilepsi-indikationer.

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger rapporteret fra kliniske studier (voksne, unge, børn og spædbørn >1 måned) og efter markedsføring er angivet i nedenstående tabel i henhold til systemorganklasse og hyppighed. Bivirkningerne er præsenteret i rækkefølge efter faldende alvorlighed, og deres hyppighed er defineret på følgende måde: meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100); sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000) og meget sjælden (<1/10.000).

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse (MedDRA-terminologi)** | **Hyppighed** |
| **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Nasofaryngitis |  |  | Infektion |
| Blod og lymfesystem |  |  | Trombocytopeni, leukopeni | Pancytopeni, neutropeni, agranulocytose |
| Immunsystemet |  |  |  | Medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), hypersensitivitet (inklusive angioødem og anafylaksi) |
| Metabolisme og ernæring |  | Anoreksi | Vægttab, vægtstigning | Hyponatriæmi |
| Psykiske forstyrrelser |  | Depression, fjendtlighed/ aggression, angst, insomni, nervøsitet/irritabilitet | Selvmordsforsøg, selvmordstanker, psykose, unormal adfærd, hallucinationer, vrede, konfusion, panikanfald, affektlabilitet/humørsvingninger, agitation | Selvmord, personlighedsforstyrrelse, abnorm tankegang, delirium |
| Nervesystemet  | Døsighed, hovedpine | Konvulsioner, balanceforstyrrelser, svimmelhed, letargi, tremor | Amnesi, hukommelses-svækkelse, koordinationsforstyrrelser/ataksi, paræstesi, opmærksomheds-forstyrrelse | Koreoatetose, dyskinesi, hyperkinesi, gangforstyrrelse, encefalopatiforværrede krampeanfald |
| Øjne |  |  | Diplopi, sløret syn |  |
| Øre og labyrint |  | Vertigo |  |  |
| Hjerte |  |  |  | QT-forlængelse på elektrokardiogram |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  | Hoste |  |  |
| Mave-tarm-kanalen |  | Abdominalsmerter, diarré, dyspepsi, opkastning, kvalme |  | Pankreatitis |
| Lever og galdeveje |  |  | Unormale leverfunktionsprøver | Leverinsufficiens, hepatitis |
| Hud og subkutane væv |  | Udslæt | Alopeci, eksem, pruritus | Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnson syndrom, erythema multiforme |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  |  | Muskelsvækkelse, myalgi | Rabdomyolyse og forhøjet indhold af kreatinkinase i blodet\* |
| Nyrer og urinveje |  |  |  | Akut nyreskade |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet |  | Asteni/træthed |  |  |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer |  |  | Skader ved uheld |  |

\* Prævalensen er signifikant højere hos patienter af japansk afstamning i forhold til patienter af ikke-japansk afstamning.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Risikoen for anoreksi er større, når levetiracetam administreres samtidigt med topiramat.

I flere tilfælde af alopeci blev der observeret en bedring af tilstanden, når levetiracetam blev seponeret.

Knoglemarvssuppression identificeres i nogle af tilfældene af pancytopeni.

Tilfælde af encefalopati forekom generelt i begyndelsen af behandlingen (fra få dage til flere måneder) og var reversible efter seponering af behandlingen.

Pædiatrisk population

I alt 190 patienter i alderen 1 måned til under 4 år er blevet behandlet med levetiracetam i placebokontrollerede og åbne, forlængede studier. 60 af disse patienter blev behandlet med levetiracetam i placebokontrollerede studier. I alt 645 patienter i alderen 4-16 år er blevet behandlet med levetiracetam i placebokontrollerede og åbne, forlængede studier. 233 af disse patienter blev behandlet med levetiracetam i placebokontrollerede studier. I begge disse pædiatriske aldersgrupper er data suppleret med erfaringer fra anvendelse af levetiracetam efter markedsføring.

Herudover har 101 spædbørn under 12 måneder været eksponeret i et post-marketing-sikkerhedsstudie. Der blev ikke identificeret nye sikkerhedsmæssige betænkeligheder ved levetiracetam hos spædbørn under 12 måneder med epilepsi.

Bivirkningsprofilen for levetiracetam er generelt den samme på tværs af aldersgruppe og for alle godkendte epilepsi-indikationer. Sikkerhedsresultaterne for pædiatriske patienter, som deltog i de placebokontrollerede kliniske studier, var i overensstemmelse med levetiracetams sikkerhedsprofil hos voksne bortset fra adfærdsmæssige og psykiatriske bivirkninger, som var hyppigere hos børn end hos voksne. Hos børn og unge i alderen 4-16 år blev der hyppigere rapporteret om opkastning (meget almindelig, 11,2 %), agitation (almindelig, 3,4 %), humørsvingninger (almindelig, 2,1 %), affektlabilitet (almindelig, 1,7 %), aggression (almindelig, 8,2 %), unormal adfærd (almindelig, 5,6 %) og letargi (almindelig, 3,9 %) end i andre aldersgrupper eller i den samlede sikkerhedsprofil. Hos spædbørn og børn i alderen 1 måned til under 4 år blev der hyppigere rapporteret om irritabilitet (meget almindelig, 11,7 %) og koordinationsforstyrrelser (almindelig, 3,3 %) end i andre aldersgrupper eller i den samlede sikkerhedsprofil.

Levetiracetams kognitive og neuropsykologiske effekt hos børn i alderen 4-16 år med partielle anfald blev vurderet i et dobbeltblindt, placebokontrolleret pædiatrisk sikkerhedsstudie med non-inferiort design. Det blev konkluderet, at levetiracetam ikke adskilte sig (non-inferiort) fra placebo hvad angår ændring i forhold til *baseline* i score opnået i ”Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite"-testen i per protokol-populationen. Resultater relateret til adfærds- og følelsesmæssig funktion indikerede en forværring af aggressiv adfærd hos patienter behandlet med levetiracetam, vurderet på en standardiseret og systematisk måde ved brug af et valideret værktøj (CBLC – Achenbach Child Behavior Checklist). Deltagere, som fik levetiracetam i det langvarige, åbne opfølgningsstudie, oplevede imidlertid generelt ikke nogen forværring af deres adfærds- og følelsesmæssige funktion; navnlig var graden af aggressiv adfærd ikke forværret i forhold til *baseline*.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Døsighed, agitation, aggression, nedsat bevidsthedsniveau, respirationshæmning og koma blev set ved overdosering med levetiracetam.

Behandling af overdosering

Efter en akut overdosis bør ventriklen tømmes ved hjælp af ventrikelskylning og induktion af opkastning. Der er ingen specifik antidot mod levetiracetam. Behandling af overdosering er symptomatisk og kan omfatte hæmodialyse. Effektiviteten ved dialyse-ekstraktion er 60 % for levetiracetam og 74 % for den primære metabolit.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiepileptika, andre antiepileptika.

ATC-kode: N 03 AX 14.

Det aktive stof, levetiracetam, er et pyrrolidonderivat (S-enantiomer af α-ethyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid), og er kemisk set ikke beslægtet med kendte antiepileptisk aktive stoffer.

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen for levetiracetam mangler stadig at blive fuldstændigt belyst. *In vitro-* og *in* *vivo*-studier tyder på, at levetiracetam ikke ændrer cellens basale egenskaber og normaleneurotransmission.

*In vitro*-studier viser, at levetiracetam påvirker de intraneuronale Ca2+-niveauer ved delvis hæmningaf N-type Ca2+-strømme og ved reduktion af frigivelsen af Ca2+ fra intraneuronale lagre. Desuden ophæver det delvist reduktionen i GABA- og glycin-medierede strømme, induceret af zink og β-carboliner. Endvidere blev det i *in vitro*-studier påvist, at levetiracetam bindes til et specifikt sted i hjernevæv hos gnavere. Dette bindingssted er det synaptiske vesikelprotein 2A, som formodes at være involveret i vesikelfusion og eksocytose af neurotransmittere. Levetiracetam og beslægtede analoger udviser en rangordnet affinitet for binding til det synaptiske vesikelprotein 2A, som i den audiogene epilepsimodel på mus er korreleret til antikonvulsiv potens. Dette fund tyder på, at interaktionen mellem levetiracetam og det synaptiske vesikelprotein 2A bidrager til lægemidlets antiepileptiske virkningsmekanisme.

Farmakodynamisk virkning

Levetiracetam giver beskyttelse i en lang række dyrestudiemodeller med partielle og primært generaliserede anfald uden at udvise en pro-konvulsiv virkning. Den primære metabolit er inaktiv. Hos mennesket har virkning ved tilstande med både partiel og generaliseret epilepsi (epileptiforme afladninger/fotoparoxysmalt respons) bekræftet den bredspektrede farmakologiske profil af levetiracetam.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Tillægsbehandling af voksne, unge, børn og spædbørn over 1 måned med partiel epilepsi med eller uden sekundær generalisering*

Levetiracetams virkning hos voksne er blevet demonstreret i 3 dobbeltblinde placebokontrollerede studier med hhv. 1.000 mg, 2.000 mg eller 3.000 mg/dag, fordelt på to doser, med en behandlingsvarighed på op til 18 uger. I en sammenfattende analyse var den procentdel af patienterne, som opnåede 50 % eller større reduktion fra *baseline* i frekvensen af partielle anfald pr. uge ved stabil dosis (12/14 uger), 27,7 %, 31,6 % og 41,3 % for patienter, som fik hhv. 1.000, 2.000 eller 3.000 mg levetiracetam, og 12,6 % for patienter, som fik placebo.

Pædiatrisk population

Levetiracetams virkning hos pædiatriske patienter (4-16 år) blev vist i et dobbeltblindt placebokontrolleret studie med 198 patienter og en behandlingsvarighed på 14 uger. I dette studie fik patienterne levetiracetam i en fast dosis på 60 mg/kg/dag (fordelt på to doser dagligt). 44,6 % af de patienter, som fik levetiracetam, og 19,6 % af de patienter, som fik placebo, havde 50 % eller større reduktion i frekvensen af partielle anfald pr. uge, i forhold til *baseline*. Ved fortsat langtidsbehandling var 11,4 % af patienterne anfaldsfrie i mindst 6 måneder, og 7,2 % var anfaldsfrie i mindst 1 år.

Levetiracetams virkning hos pædiatriske patienter (1 måned til under 4 år) blev påvist i et dobbeltblindt, placebokontrolleret studie med 116 patienter og en behandlingsvarighed på 5 dage. I dette studie fik patienterne en daglig dosis oral opløsning på 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg eller 50 mg/kg baseret på en titreringsplan i forhold til deres alder. Der blev anvendt en dosis på

20 mg/kg/dag titreret til 40 mg/kg/dag for spædbørn fra 1 måned op til 6 måneder og en dosis på

25 mg/kg/dag titreret til 50 mg/kg/dag for spædbørn og børn fra 6 måneder op til 4 år i dette studie.

Den daglige dosis blev fordelt på 2 doser.

Det primære mål for effektivitet var responsraten (procent af patienter med ≥ 50 % reduktion i frekvensen af daglige partielle anfald i forhold til *baseline*) vurderet af en centralt blindet læser ved brug af 48 timers video-EEG. Effektanalyserne omfattede 109 patienter, som havde mindst 24 timers video-EEG i både *baseline* samt i evalueringsperioderne. 43,6 % af de patienter, som blev behandlet med levetiracetam, og 19,6 % af de patienter, som fik placebo, blev betragtet som responderende. Resultaterne er konsistente på tværs af aldersgrupper. Ved fortsat langtidsbehandling var 8,6 % af patienterne anfaldsfrie i mindst 6 måneder, og 7,8 % var anfaldsfrie i mindst 1 år.

35 spædbørn under 1 år med partiel epilepsi har været eksponeret i et placebokontrolleret klinisk studie, heraf var kun 13 yngre end 6 måneder.

*Monoterapibehandling af patienter over 16 år med nyligt diagnosticeret partiel epilepsi med eller uden sekundær generalisering:*

Levetiracetams virkning som monoterapi blev påvist i et dobbeltblindt, ækvivalensstudie med parallelle grupper med carbamazepin-depottabletter (CR) hos 576 patienter over 16 år med ny eller nyligt diagnosticeret epilepsi. Patienterne skulle have uprovokerede partielle anfald eller have generaliserede tonisk-kloniske anfald. Patienterne blev randomiseret til carbamazepin CR 400-1.200 mg/dag eller levetiracetam 1.000-3.000 mg/dag; varigheden af behandlingen var op til 121 uger afhængigt af respons.

6 måneders anfaldsfrihed blev opnået hos 73,0 % af de patienter, som blev behandlet med levetiracetam og hos 72,8 % af de patienter, som blev behandlet med carbamazepin CR; den tilpassede absolutte forskel mellem behandlingerne var 0,2 % (95 % CI: -7,8 8,2). Mere end halvdelen af patienterne forblev anfaldsfrie i 12 måneder (hhv. 56,6 % på levetiracetam og 58,5 % på carbamazepin CR).

I et studie, som afspejlede klinisk praksis, kunne samtidig antiepileptisk medicin seponeres hos et afgrænset antal patienter, som responderede på levetiracetam som tillægsbehandling (36 voksne patienter ud af 69).

*Tillægsbehandling af voksne og unge over 12 år med juvenil myoklon epilepsi med myoklone anfald:*

Levetiracetams virkning hos patienter over 12 år med idiopatisk generaliseret epilepsi med myoklone anfald i forskellige syndromer blev påvist i et dobbeltblindt, placebokontrolleret studie med en behandlingsvarighed på 16 uger. De fleste af patienterne havde juvenil myoklon epilepsi.

I dette studie var levetiracetam-dosis 3.000 mg/dag fordelt på 2 doser.

58,3 % af de patienter, som fik levetiracetam, og 23,3 % af de patienter, som fik placebo, havde mindst 50 % reduktion i antal dage med myoklone anfald pr. uge. Ved fortsat langtidsbehandling var 28,6 % af patienterne fri for myoklone anfald i mindst 6 måneder, og 21,0 % var fri for myoklone anfald i mindst 1 år.

*Tillægsbehandling af voksne og unge fra 12 år med idiopatisk generaliseret epilepsi med primært generaliserede tonisk-kloniske anfald:*

Levetiracetams virkning blev påvist i et 24-ugers dobbeltblindt, placebokontrolleret studie, som omfattede voksne og unge samt et begrænset antal børn med idiopatisk generaliseret epilepsi med primært generaliserede tonisk-kloniske anfald (PGTC) i forskellige syndromer (juvenil myoklon epilepsi, juvenil absence-epilepsi, børne absence-epilepsi eller epilepsi med Grand Mal-anfald ved opvågning). I dette studie var levetiracetam-dosis 3.000 mg/dag for voksne og unge og 60 mg/kg/dag for børn, fordelt på 2 doser.

72,2 % af de patienter, som blev behandlet med levetiracetam, og 45,2 % af de patienter, som fik placebo, havde 50 % eller større reduktion i frekvensen af PGTC-anfald pr. uge. Ved fortsat langtidsbehandling var 47,4 % af patienterne fri for tonisk-kloniske anfald i mindst 6 måneder, og 31,5 % var fri for tonisk-kloniske anfald i mindst 1 år.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Levetiracetam er en højt opløselig og permeabel substans. Den farmakokinetiske profil er lineær med lille intra- og inter-individuel variation. Der ses ikke ændringer i clearance efter gentagen dosering. Der er ikke tegn på nogen relevante variationer med hensyn til køn, race eller cirkadian rytme. Den farmakokinetiske profil er sammenlignelig hos raske forsøgspersoner og hos patienter med epilepsi.

På grund af fuldstændig og lineær absorption kan plasmaniveauerne forudsiges ud fra oral levetiracetam-dosis udtrykt som mg/kg legemsvægt. Der er derfor ikke behov for monitorering af plasmakoncentrationen af levetiracetam.

Signifikant korrelation mellem spyt- og plasmakoncentrationer er blevet påvist hos voksne og børn (ratio af spyt/plasmakoncentrationer strakte sig fra 1 til 1,7 for henholdsvis orale tabletformuleringer og orale opløsningsformuleringer 4 timer efter dosering).

Voksne og unge

Absorption

Levetiracetam absorberes hurtigt efter oral indgift. Den absolutte orale biotilgængelighed er næsten 100 %.

Maksimale plasmakoncentrationer (Cmax) opnås 1,3 time efter indtagelse. Stabilt plasmaniveau (*steady-state*) opnås inden for 2 dage med dosering 2 gange dagligt.

Maksimale koncentrationer er (Cmax) er normalt 31 og 43 ug/ml efter henholdsvis en enkelt dosis på 1.000 mg og gentagen dosering 1.000 mg 2 gange dagligt.

Absorptionen er ikke dosisafhængig og ændres ikke ved fødeindtagelse.

Fordeling

Der foreligger ingen data vedrørende vævsfordeling hos mennesker.

Hverken levetiracetam eller den primære metabolit bindes i signifikant grad til plasmaproteiner (<10 %).

Fordelingsvolumen for levetiracetam er ca. 0,5 til 0,7 l/kg, en værdi der ligger tæt på den totale vandfase.

Biotransformation

Levetiracetam metaboliseres ikke i udtalt grad hos mennesker. Den vigtigste metaboliseringsvej (24 % af dosis) er enzymatisk hydrolyse af acetamidgruppen. Dannelse af den primære metabolit, ucb L057 er ikke afhængig af CYP-isozymer. Hydrolyse af acetamidgruppen var målelig i en lang række væv, inklusive blodceller. Metabolitten ucb L057 er farmakologisk inaktiv.

To mindre metabolitter blev også identificeret. En blev opnået ved hydroxylering af pyrrolidonringen (1,6 % af dosis) og den anden ved åbning af pyrrolidonringen (0,9 % af dosis).

Andre uidentificerede komponenter udgjorde kun 0,6 % af dosis.

*In vivo* blev der ikke påvist enantiomerisk omlejring hverken af levetiracetam eller dets primæremetabolit.

*In vitro-*studier viste, at levetiracetam og dets primære metabolit ikke hæmmer de vigtigste humanlever cytochrom P450 isoformer (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 1A2), glucuronyltransferase (UGT1A1 og UGT1A6) og epoxid hydroxylase-aktiviteter. Desuden påvirker levetiracetam ikke *in* *vitro*-glukuronidering af valproatsyre.

Levetiracetam havde lille eller ingen effekt på CYP1A2, SULT1E1 eller UGT1A 1 i kulturer af humane hepatocytter. Levetiracetam forårsagede let induktion af CYP2B6 og CYP3A4. *In vitro*-data og *in vivo*-interaktionsdata med orale antikonceptionsmidler, digoxin og warfarin viste, at der ikke kan forventes signifikant enzyminduktion *in vivo*. Derfor er interaktion mellem levetiracetam og andre lægemidler eller *vice versa* ikke sandsynlig.

Elimination

Halveringstiden for levetiracetam hos voksne var 7±1 timer og påvirkedes hverken af dosis, administrationsvej eller gentagen dosering. Den gennemsnitlige helkrops clearance var 0,96 ml/min/kg.

Hovedparten blev udskilt via urinen, gennemsnitligt 95 % af dosis (ca. 93 % af dosis var udskilt inden for 48 timer). Udskillelse via fæces omfattede kun 0,3 % af dosis.

Den akkumulerede urinudskillelse af levetiracetam og dets primære metabolit var inden for de første 48 timer henholdsvis 66 % og 24 % af dosis.

Renal udskillelse af levetiracetam og ucb L057 er henholdsvis 0,6 og 4,2 ml/min/kg, hvilket tyder på at levetiracetam udskilles ved hjælp af glomerulær filtration og efterfølgende tubulær reabsorption og at den primære metabolit også udskilles ved hjælp af aktiv tubulær sekretion som tillæg til glomerulær filtration. Elimination af levetiracetam er korreleret til kreatininclearance.

Ældre

Hos ældre er halveringstiden øget med ca. 40 % (10 til 11 timer). Dette er relateret til nedsat nyrefunktion hos denne population (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Den tilsyneladende clearance af levetiracetam og dets primære metabolit fra kroppen er korreleret til kreatininclearance. Hos patienter med moderat og svær nyrefunktionsnedsættelse anbefales det derfor at justere daglig vedligeholdelsesdosis af levetiracetam i forhold til kreatininclearance (se pkt. 4.2).

Hos voksne patienter i anurisk slutstadium af nyresygdom var halveringstiden henholdsvis ca. 25 og 3,1 timer mellem og under dialyseperioderne.

Den fraktionelle eliminering af levetiracetam var 51 % under et typisk 4-timers dialyseforløb.

Nedsat leverfunktion

Hos personer med let og moderat leverfunktionsnedsættelse fandtes der ikke nogen relevant ændring af levetiracetamclearance. Hos de fleste personer med svært nedsat leverfunktion var levetiracetamclearance nedsat med mere end 50 % på grund af samtidig nyrefunktionsnedsættelse (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

*Børn (4 til 12 år)*

Efter indgivelse af en enkelt oral dosis (20 mg/kg) til børn (6-12 år) med epilepsi, var halveringstiden for levetiracetam 6,0 timer. Den tilsyneladende vægtjusterede clearance var ca. 30 % højere end hos voksne med epilepsi.

Efter gentagen oral dosering (20 til 60 mg/kg/dag) til epileptiske børn (4-12 år) blev levetiracetam hurtigt absorberet. Peak-plasmakoncentration blev observeret 0,5 til 1,0 timer efter dosering. Lineær og dosisproportional stigning blev observeret for peak-plasmakoncentrationer og AUC. Elimineringshalveringstiden var tilnærmelsesvis 5 timer. Den tilsyneladende clearance fra kroppen var 1,1 ml/min/kg.

*Spædbørn og børn (1 måned til 4 år)*

Efter administration af en enkelt dosis (20 mg/kg) 100 mg/ml oral opløsning til epileptiske børn (1 måned til 4 år) blev levetiracetam hurtigt absorberet og peak-plasmakoncentrationer blev observeret ca. 1 time efter administration. Farmakokinetiske resultater indikerer, at halveringstiden var kortere (5,3 timer) end for voksne (7,2 timer), og tilsyneladende clearance var hurtigere (1,5 ml/min/kg) end hos voksne (0,96 ml/min/kg).

I den populationsbaserede farmakokinetiske analyse med patienter i alderen fra 1 måned til 16 år var kropsvægten korreleret til den tilsyneladende clearance (clearance steg med øget kropsvægt) og tilsyneladende fordelingsvolumen i signifikant grad. Alder havde også en indflydelse på begge parametre. Denne effekt var udtalt for de yngste spædbørn og aftog med stigende alder for til sidst at forsvinde omkring 4-års-alderen.

I begge populationsbaserede farmakokinetiske analyser var der omkring 20 % stigning i den tilsyneladende clearance for levetiracetam, når levetiracetam blev administreret samtidig med et enzyminducerende antiepileptikum.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet og karcinogenicitet.

Uønskede virkninger er ikke observeret i kliniske studier, men er set hos rotter og i mindre udstrækning hos mus ved eksponeringsniveauer, der svarer til eksponeringsniveauet hos mennesker. Leverændringerne er af mulig klinisk relevans og tyder på et adaptivt respons såsom vægtstigning, centrilobulær hypertrofi, fedtinfiltration og forhøjede leverenzymer i plasma.

Der blev ikke observeret bivirkninger på fertilitet eller reproduktionsevne hos han- og hunrotter ved doser på op til 1.800 mg/kg/dag (6 x MRHD (Maximum Recommended Human Dose) på basis af mg/m2 eller eksponering) i forældre og F1-afkom.

Der blev udført to embryo-føtale udviklingsstudier med 400, 1.200 og 3.600 mg/kg/dag i rotter. Kun i ét af de to embryo-føtale udviklingsstudier med 3.600 mg/kg/dag var der et lille fald i fostervægt forbundet med en marginal forøgelse af skeletale ændringer/mindre anomalier. Der var ingen effekt på embryomortaliteten og ingen øget forekomst af malformationer. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) var 3.600 mg/kg/dag for drægtige hunrotter (12 x MRHD på basis af mg/m2) og 1.200 mg/kg/dag for fostre.

Der blev udført fire embryo-føtale udviklingsstudier med doser på 200, 600, 800, 1.200 og 1.800 mg/kg/dag i kaniner. Dosisniveauet på 1.800 mg/kg/dag inducerede markant maternel toksicitet samt et fald i fostervægt associeret med en øget forekomst af fostre med kardiovaskulære/skeletale anomalier. NOAEL var < 200 mg/kg/dag for hunnerne og 200 mg/kg/dag for fostrene (svarende til MRHD på basis af mg/m2).

Der blev udført et peri- og postnatalt udviklingsstudie med levetiracetam-doser på 70, 350 og 1.800 mg/kg/dag i rotter. NOAEL var ≥ 1.800 mg/kg/dag for F0-hunnerne samt for overlevelse, vækst og udvikling af F1-afkom indtil ophør af diegivning (6 x MRHD på basis af mg/m2).

Neonatale og juvenile dyrestudier med rotter og hunde demonstrerede, at der med doser op til 1.800 mg/kg/dag (6-17 x MRHD på basis af mg/m2) ikke var uønskede virkninger på standardudvikling og modningsmålepunkter.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumcitrat (til pH-justering)

Citronsyre (til pH-justering)

Methylparahydroxybenzoat (E 218)

Glycerol (E 422)

Acesulfamkalium (E 950)

Flydende maltitol (E 965)

Hindbærvæske (indeholdende benzylalkohol)

Renset vand

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

Efter første åbning: 7 måneder. Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

300 ml gyldenbrun glasflaske (type III) med et hvidt børnesikret polypropylenlåg i en papkarton, som også indeholder en 10 ml måleinddelt oral doseringssprøjte (polypropylen, polyethylen) pr. 0,25 ml og en adapter til sprøjten (polyethylen).

150 ml gyldenbrun glasflaske (type III) med et hvidt børnesikret polypropylenlåg i en papkarton, som også indeholder en 3 ml måleinddelt oral doseringssprøjte (polypropylen, polyethylen) pr. 0,1 ml og en adapter til sprøjten (polyethylen).

150 ml gyldenbrun glasflaske (type III) med et hvidt børnesikret polypropylenlåg i en papkarton, som også indeholder en 1 ml måleinddelt oral doseringssprøjte (polypropylen, polyethylen) pr. 0,05 ml og en adapter til sprøjten (polyethylen).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Stada Arzneimittel AG

Stadastrasse 2‑18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

STADA Nordic ApS

Marielundvej 46A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 59925

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 27. oktober 2011 (filmovertrukne tabletter)

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 15. januar 2024