

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller 100 mg levetiracetam.

Varje 5 ml-flaska innehåller 500 mg levetiracetam.

### Hjälpämne med känd effekt:

Varje flaska innehåller 19 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar, färglös lösning.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

Levetiracetam Hospira är indicerat som tilläggsbehandling

- vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, ungdomar och barn från fyra år 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.

Levetiracetam Hospira koncentrat är ett alternativ för patienter när oral administrering tillfälligt inte är möjlig.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Behandling med levetiracetam kan påbörjas med antingen intravenös eller oral administrering.

Övergång till eller från oral till intravenös administrering kan göras direkt utan titrering. Den totala dagliga dosen och administreringsfrekvensen bör bibehållas.

#### *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 insättas 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 1 500 mg två gånger dagligen beroende på klinisk respons och tolerabilitet. Dosjustering kan ske med ökning och minskningar 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 4 års ålder*

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

## Behandlingstid

Det finns ingen erfarenhet av administrering av intravenös levetiracetam under perioder längre än 4 dagar.

## Avslutande av behandling

Om levetiracetam-behandlingen 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; barn och ungdomar som väger mindre än 50 kg: dosminskningar bör inte överstiga 10 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 (CLcr) ml/min uppskattas. CLcr 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:

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

Därefter justeras CLcr för kroppens ytarea (BSA; body surface area) enligt följande:

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

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

Grupp	Kreatininclearance (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dos och frekvens
Normal	≥ 80	500 till 1 500 mg två gånger per dag
Lätt	50-79	500 till 1 000 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 <sup>(1)</sup>	-	500 till 1 000 mg en gång per dag <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> En startdos om 750 mg rekommenderas första behandlingsdagen med levetiracetam.

<sup>(2)</sup> 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.

CLcr ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kan värderas genom bestämning av serumkreatinin (mg/dl), för yngre ungdomar och barn, genom att använda följande formel (Schwartz formel):

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Längd (cm) x ks}}{\text{serumkreatinin (mg/dl)}}$$

ks=0,55 hos barn yngre än 13 år och ungdomar (flickor); ks=0,7 hos ungdomar (pojkar).

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

Grupp	Kreatininclearance (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dos och frekvens
		Barn från 4 år och ungdomar som väger mindre än 50 kg
Normal	≥ 80	10 till 30 mg/kg (0,10 till 0,30 ml/kg) två gånger per dag
Lätt	50-79	10 till 20 mg/kg (0,10 till 0,20 ml/kg) två gånger per dag
Måttlig	30-49	5 till 15 mg/kg (0,05 till 0,15 ml/kg) två gånger per dag
Svår	< 30	5 till 10 mg/kg (0,05 till 0,10 ml/kg) två gånger per dag
Patienter med njursjukdom i slutstadiet som genomgår dialys	-	10 till 20 mg/kg (0,10 till 0,20 ml/kg) en gång per dag <sup>(1)</sup> <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> 15 mg/kg (0,15 ml/kg) som initialdos rekommenderas på behandlingens första dag med levetiracetam.

<sup>(2)</sup> 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 m<sup>2</sup>.

## Pediatriisk population

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

### *Monoterapi*

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

Det finns inga data tillgängliga.

*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 ( $\geq 18$  år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger 50 kg eller mer.*

*Tilläggsterapi för barn 4 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 upp till 30 mg/kg två gånger dagligen beroende på klinisk respons och tolerabilitet. Dosjusteringar bör inte överstiga ökning eller minskning med 10 mg/kg två gånger dagligen varannan vecka. Lägsta effektiva dos ska användas för samtliga indikationer.

Dosen för barn som väger 50 kg eller mer är densamma som för vuxna för samtliga indikationer.

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

Dosrekommendationer för barn och ungdomar:

Vikt	Startdos: 10 mg/kg två gånger dagligen	Maxdos: 30 mg/kg två gånger dagligen
15 kg <sup>(1)</sup>	150 mg två gånger dagligen	450 mg två gånger dagligen
20 kg <sup>(1)</sup>	200 mg två gånger dagligen	600 mg två gånger dagligen
25 kg	250 mg två gånger dagligen	750 mg två gånger dagligen
Från 50 kg <sup>(2)</sup>	500 mg två gånger dagligen	1 500 mg två gånger dagligen

<sup>(1)</sup> Barn som väger 25 kg eller mindre bör helst starta behandlingen med levetiracetam 100 mg/ml oral lösning

<sup>(2)</sup> Dos till barn och ungdomar som väger 50 kg eller mer är samma som till vuxna.

*Tilläggsterapi för spädbarn och barn yngre än 4 år*

Säkerhet och effekt för Levetiracetam Hospira koncentrat till infusionsvätska, lösning för spädbarn och barn yngre än 4 år har inte fastställts.

Tillgängliga data beskrivs i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 men rekommendation angående dosering kan inte göras.

### Administreringssätt

Levetiracetam Hospira koncentrat ska bara användas för intravenöst bruk och den rekommenderade dosen måste spädas i åtminstone 100 ml kompatibel spädningsvätska och administreras intravenöst som en 15-minuters intravenös infusion (se avsnitt 6.6).

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller andra pyrrolidonderivat eller mot något hjälpämne som anges 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).

#### Själv mord

Själv mord, självmordsförsök, suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlats med antiepileptika (inklusive levetiracetam). En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en 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 rådas 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-intervallet eller hos patienter med relevant befintlig hjärtsjukdom eller elektrolytstörningar.

## Pediatrisk population

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

## Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 19 mg natrium per injektionsflaska. Den högsta engångsdosen (motsvarar 1500 mg levetiracetam) innehåller 57 mg natrium, motsvarande 2,85 % av WHO:s högsta rekommenderat dagliga intag (RDI) (2 gram natrium för vuxna). Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

Detta läkemedel kan spädas med lösningar som innehåller natrium (se avsnitt 4.2) och det ska beaktas i förhållande till den totala natriumhalten från alla källor som ges till patienten.

## **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 levetiracetams 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 antiepileptika. 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 1 000 mg dagligen påverkade inte farmakokinetiken hos perorala preventivmedel

(etinyl-estradiol och levonorgestrel); endokrina parametrar (luteiniseringshormon och progesteron) ändrades inte. Levetiracetam 2 000 mg dagligen påverkade inte farmakokinetiken hos digoxin och warfarin; protrombintiden ändrades inte. Samtidig administrering med digoxin, perorala preventivmedel och warfarin påverkade inte levetiracetams farmakokinetik.

### Alkohol

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 anti epileptika 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 anti epileptika kan vara förenad med en större risk för medfödda missbildningar än monoterapi, beroende på vilka anti epileptika 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 levetiracetamkoncentrationen. 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 nytta/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, t ex framförande av fordon eller använda maskiner. 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 3 416 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. Då det är begränsad exponering för levetiracetam vid intravenös användning, och då oral och intravenös formuleringar är bioekvivalenta, kommer säkerhetsinformationen för intravenös användning av levetiracetam baseras på oral användning av levetiracetam.

### 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 ( $< 1/10\,000$ ).

MedDRA organklass	Frekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
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	Viktminskning, viktökning	Hyponatremi	

MedDRA organklass	Frekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Psykiska störningar		Depression, fientlighet/ aggression, ångest, insomni, nervositet/irritabi- litet	Självordsförsö- k, självordstankar , psykotisk störning, onormalt uppförande, hallucination, ilska, förvirring, panikattack, emotionell labilitet/humörsv- äng-ningar, agitation	Självord, personlighetsstör- ningar, onormalt tänkande, delirium	Tvångs- syndrom**
Centrala och perifera nervsystemet	Somnolens, huvudvärk	Konvulsion, balansrubbing, yrsel, letargi, tremor	Amnesi, försämring av minnet, onormal koordination/ata- xi, parestesi, störning i uppmärksamhete- n	Koreoatetos, dyskinesi, hyperkinesi, gångrubbing, encefalopati, försämring av anfall, malignt neuroleptikasynd- rom*	
Ögon			Diplopi, dimsyn		
Öron och balansorgan		Vertigo			
Hjärtat				Förlängt QT- intervall på EKG	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Hosta			
Magtarmkanalen		Buksmärta, diarré, dyspepsi, kräkningar, illamående		Pankreatit	
Lever och gallvägar			Onormalt leverfunktionstes- t	Leversvikt, hepatit	
Njurar och urinvägar				Akut njurskada	
Hud och subkutan vävnad		Utslag	Alopeci, eksem, klåda	Toxisk epidermal nekrolys, Stevens- Johnsons syndrom, erythema multiforme	

MedDRA organklass	Frekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Muskelsvaghet, myalgi	Rabdomyolys och förhöjt kreatinfosfokinas i blodet*	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Asteni/utmattning			
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer			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 topiramet.

I flera fall av alopeci sågs återhämtning när levetiracetam sattes ut.

Benmargssuppression identifierades i några av fallen 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%), humörsvägningar (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 känslorfunktioner 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 känslorfunktioner; 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

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  $\alpha$ -etyl-2-oxo-1-pyrrolidin acetamid), kemiskt obestämtd 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  $\beta$ -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.

## Farmakodynamisk effekt

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 och barn från fyra år med epilepsi.*

Effekten av levetiracetam hos vuxna har visats i tre dubbelblinda, placebokontrollerade studier med dagliga doser på 1 000 mg, 2 000 mg eller 3 000 mg, administrerade som två 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 1 000, 2 000 respektive 3 000 mg levetiracetam och 12,6% av patienterna i placebogruppen.

## Pediatrik 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.

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 nydiagnostiserad 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 nydiagnostiserad epilepsi. Patienterna hade uppvisat oprovocerade partiella anfall eller enbart generaliserade tonisk-kloniska anfall. Patienterna randomiserades till en depotberedning av karbamazepin 400-1 200 mg/dag eller levetiracetam 1 000-3 000 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 3 000 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 3 000 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

Den farmakokinetiska profilen har karakteriserats efter oral administrering. En engångsdos på 1 500 mg levetiracetam löst i 100 ml av en kompatibel spädningsvätska och infunderat intravenöst under 15 minuter är bioekvivalent med 1 500 mg levetiracetam intaget oralt, givet som tre 500 mg tabletter.

Intravenös administrering av doser upp till 4 000 mg lösta i 100 ml 0,9% natriumklorid infunderade under 15 minuter och doser upp till 2 500 mg lösta i 100 ml 0,9% natriumklorid infunderade under 5 minuter utvärderades. Inga problem gällande säkerhet identifierades av farmakokinetik- eller säkerhetsprofilen.

Levetiracetam är en löslig och permeabel förening. Den farmakokinetiska profilen är linjär med låg intra- och inter-individuell variabilitet. Clearance ändras inte efter upprepad administrering. Levetiracetams tidsberoende farmakokinetikprofil bekräftades också efter intravenös infusion av 1 500 mg under 4 dagar med dosering två gånger dagligen.

Det finns inga tecken på någon relevant köns-, ras- eller dygnsvariabilitet. Den farmakokinetiska profilen är jämförbar mellan friska frivilliga försökspersoner och patienter med epilepsi.

### Vuxna och ungdomar

#### Distribution

Maximal plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) observerad hos 17 försökspersoner efter en intravenös engångsdos på 1 500 mg infunderad under 15 minuter var  $51 \pm 19$  mikrogram/ml (aritmetiskt medelvärde  $\pm$  standardavvikelse).

Det finns inga data beträffande vävnadsdistribution hos människa.

Varken levetiracetam eller dess primära metabolit är signifikant bundet till plasmaproteiner (< 10%). Levetiracetams distributionsvolym är ca. 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, SULT1E1 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*.

## Eliminering

Halveringstiden i plasma hos vuxna var  $7 \pm 1$  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 (ca 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 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 ca 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)*

Farmakokinetiken hos barn har inte undersökts efter intravenös administrering. Baserat på levetiracetams farmakokinetiska egenskaper, farmakokinetiken hos vuxna efter intravenös administrering och farmakokinetiken hos barn efter oral administrering förväntas dock exponeringen (AUC) för levetiracetam vara liknande hos barn i åldern 4 till 12 år efter intravenös och oral administrering.

Efter administrering av en 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 kropps clearance var 1,1 ml/min/kg.

### **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 honrättor vid doser upp till 1 800 mg/kg/dag (6 gånger den maximala rekommenderade humana dosen [MRHD] på basis av mg/m<sup>2</sup> eller exponering) hos föräldrar eller F1-generationen.

Två utvecklingsstudier på embryo/foster (embryo-foetal development (EFD) studies) utfördes på rättor vid 400, 1 200 och 3 600 mg/kg/dag. Vid 3 600 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 3 600 mg/kg/dag för dräktiga honrättor (12 gånger MRHD på mg/m<sup>2</sup>-basis) och 1 200 mg/kg/dag för foster.

Fyra utvecklingsstudier på embryo/foster utfördes på kaniner med doser om 200, 600, 800, 1 200 och 1 800 mg/kg/dag. Dosisnivån 1 800 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/m<sup>2</sup>-basis).



En peri-och postnatal utvecklingsstudie utfördes på råttor med levetiracetamdoser om 70, 350 och 1 800 mg/kg/dag. NOAEL var  $\geq 1\ 800$  mg/kg/dag för F0-honorna och för överlevnad, tillväxt och utveckling av F1-avkomman fram till avvänjning (6 gånger MRHD på mg/m<sup>2</sup>-basis).

Studier på neonatala och juvenila råttor och hundar visade att det inte fanns några negativa effekter i någon av standardmätningarna för utveckling och mognad vid doser upp till 1 800 mg/kg/dag (6-17 gånger MRHD på mg/m<sup>2</sup>-basis).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumacetattrihydrat  
Koncentrerad ättiksyra  
Natriumklorid  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter spädning av produkten har visats, vid förvaring i PVC-påsar, i 24 timmar vid 30 °C och vid 2-8 °C. Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska produkten användas direkt om inte metoden för spädning utesluter risken för mikrobiell kontaminering. Om den inte används omedelbart ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring, före och under användning, på användaren.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

5 ml injektionsflaskor av glas (typ 1) med bromobutyl-belagda gummiproppar och en avknäppbar kapsyl av aluminium.

Varje kartong innehåller 10 eller 25 flaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Se tabell 1 för rekommenderad beredning och administrering av Levetiracetam Hospira koncentrat till infusionsvätska, lösning för att uppnå en total daglig dos på 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg eller 3 000 mg uppdelat på två doser.

Tabell 1. Beredning och administrering av Levetiracetam Hospira koncentrat till infusionsvätska, lösning

Dos	Uppdrag- ningsvolym	Volym spädnings- vätska	Infusions- tid	Administrerings- frekvens	Total daglig dos
250 mg	2,5 ml (halv 5 ml flaska)	100 ml	15 minuter	Två gånger dagligen	500 mg/dag
500 mg	5 ml (en 5 ml flaska)	100 ml	15 minuter	Två gånger dagligen	1 000 mg/dag
1 000 mg	10 ml (två 5 ml flaskor)	100 ml	15 minuter	Två gånger dagligen	2 000 mg/dag
1 500 mg	15 ml (tre 5 ml flaskor)	100 ml	15 minuter	Två gånger dagligen	3 000 mg/dag

Detta läkemedel är endast för engångsanvändning, all oanvänd lösning ska kasseras.

Levetiracetam Hospira koncentrat till infusionsvätska, lösning visades vara fysikaliskt kompatibelt och kemiskt stabilt när det blandades med följande spädningsvätskor:

- Natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvätska
- Ringer-laktat injektionsvätska
- Dextros 50 mg/ml (5%) injektionsvätska

Läkemedel med partiklar eller missfärgning ska inte användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgien

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/889/001  
EU/1/13/889/002

## 9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 8 januari 2014  
Datum för den senaste förnyelsen: 20 november 2018

## 10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE 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 tillverkningsatts

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgien

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

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 webbplatsen för europeiska läkemedel.

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

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**Kartong med 10 eller 25 injektionsflaskor**

### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning  
levetiracetam

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

En injektionsflaska innehåller 500 mg/5 ml levetiracetam.  
Varje ml innehåller 100 mg levetiracetam.

### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Övriga innehållsämnen är natriumacetattrihydrat, koncentrerad ättiksyra, natriumklorid, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

500 mg/5 ml

10 injektionsflaskor

25 injektionsflaskor

### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Intravenös användning  
Spädes före användning

### 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  
Används omedelbart efter beredning.

**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)**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/889/001  
EU/1/13/889/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Motivering för att inte inkludera Braille har accepterats.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC  
SN  
NN



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**Injektionsflaska med 5 ml**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml sterilt koncentrat  
levetiracetam  
i.v.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP  
Används omedelbart efter beredning.

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

500 mg/5 ml

**6. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till patienten

### Levetiracetam Hospira 100 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning levetiracetam

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du eller ditt barn börjar använda 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 enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken 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 finns information om följande**

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

#### **1. Vad Levetiracetam Hospira är och vad det används för**

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

Levetiracetam Hospira 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 anfällen 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 och barn från 4 års 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).

Levetiracetam Hospira koncentrat till infusionsvätska, lösning är ett alternativ för patienter när administrering av anti epileptiska levetiracetam läkemedel genom munnen tillfälligt inte är möjligt.

#### **2. Vad du behöver veta innan du får Levetiracetam Hospira**

##### **Använd inte Levetiracetam Hospira**

- om du är allergisk mot levetiracetam, pyrrolidonderivat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

## Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du får Levetiracetam Hospira

- 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 Hospira, 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 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 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 anfällen 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 Hospira.

## Barn och ungdomar

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

## Andra läkemedel och Levetiracetam Hospira

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

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 att levetiracetam förlorar sin 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 Hospira 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 Hospira kan försämra din förmåga att köra bil eller hantera verktyg eller maskiner eftersom det kan göra dig sömning. 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 Hospira innehåller natrium

En maximal enstaka dos Levetiracetam Hospira koncentrat innehåller 57 mg natrium (19 mg natrium per injektionsflaska). Det motsvarar 2,85 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna. Detta bör beaktas om du har ordinerats saltfattig kost.

### 3. Hur Levetiracetam Hospira ges

En läkare eller sköterska ger dig Levetiracetam Hospira som en intravenös infusion. Levetiracetam Hospira ska ges två gånger om dagen, en gång på morgonen och en gång på kvällen, vid ungefär samma tid varje dag.

Den intravenösa formuleringen är ett alternativ till din orala administrering. Du kan byta från filmdragerade tabletter eller oral lösning till intravenös administrering eller omvänt, direkt utan dosjustering. Din totala dagliga dos och antal doseringstillfällen förblir identiska.

#### *Tilläggsbehandling och ensam behandling (från 16 års ålder)*

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

Rekommenderad dos: Mellan 1 000 mg och 3 000 mg varje dag.  
När du börjar ta Levetiracetam Hospira kommer din läkare att förskriva en **lägre dos** under 2 veckor innan du får den lägsta rekommenderade dagliga dosen.

#### **Dos till barn (4 till 11 år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger mindre än 50 kg:**

Rekommenderad dos: Mellan 20 mg/kg kroppsvikt och 60 mg/kg kroppsvikt varje dag.

#### **Administreringssätt:**

Levetiracetam Hospira är för intravenöst bruk.  
Den rekommenderade dosen måste späds ut i minst 100 ml kompatibel spädningsvätska och infunderas under 15 minuter.  
För läkare och sjuksköterskor finns mer detaljerad instruktion för riktig användning av Levetiracetam Hospira i avsnitt 6.

#### **Behandlingstid:**

- Det finns ingen erfarenhet av administrering av intravenöst levetiracetam under en längre period än 4 dagar.

#### **Om du slutar att använda Levetiracetam Hospira**

Om behandlingen med Levetiracetam Hospira skall avslutas bör detta, precis som med andra läkemedel mot epilepsi, ske gradvis för att undvika en ökning av anfällen. Om din läkare beslutar att avsluta din behandling med Levetiracetam Hospira kommer han/hon att instruera dig om hur behandlingen 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, vristar eller fötter, eftersom detta kan vara ett tecken på plötsligt försämrad 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 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
- viktminskning, viktökning
- självmordsförsök och självmordstankar, mentala störningar, onormalt beteende, hallucinationer, ilska, förvirring, panikattack, känslomässig labilitet/humörsvängningar, upprördhet
- amnesi (minnesförlust), försämring av minnet (glömska), onormal koordination/ataxi (försämrad 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 av alla typer av blodkroppar
- allvarliga allergiska reaktioner (DRESS, anafylaktisk reaktion [svår och allvarlig allergisk reaktion], angioödem [svullnad i ansikte, läppar, tunga och svalg])
- låga halter 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)
- anfällen kan förvärras eller ske oftare
- okontrollerbara muskelspasmer som påverkar huvud, bål, armar och ben, svårigheter att kontrollera rörelser, hyperkinesi (hyperaktivitet)
- förändrad hjärtrytm (elektrokardiogram)
- pankreatit
- leversvikt, hepatit
- hastigt försämrad 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*), och en svårare form 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 förnimmelser eller ett tvång att göra någonting om och om igen (tvångssyndrom).

### Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även 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 Hospira ska förvaras

Förvara detta läkemedel 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.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen kallas levetiracetam. Varje ml innehåller 100 mg levetiracetam.
- Övriga innehållsämnen är: Natriumacetattrihydrat, koncentrerad ättiksyra, natriumklorid, vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 2 ”Levetiracetam Hospira innehåller natrium”).

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Levetiracetam Hospira koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat) är en klar, färglös, lösning.

Levetiracetam Hospira koncentrat till infusionsvätska, lösning är förpackat i pappkartonger innehållande 10 eller 25 injektionsflaskor á 5 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgien

### Tillverkare

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### **België/Belgique/Belgien**

Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

#### **Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

#### **България**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

#### **Česká republika**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

#### **Magyarország**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

#### **Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

#### **Malta**

Drugsales Ltd  
Tel: + 356 21 419 070/1/2

#### **Deutschland**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

#### **Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

#### **Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

#### **Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

#### **Ελλάδα**

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

#### **Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0



**España**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)  
Τηλ.: +357 22817690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 55 00

**România**

Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal :**

Bruksanvisning för rätt användning av Levetiracetam Hospira finns i avsnitt 3.

En injektionsflaska Levetiracetam Hospira koncentrat innehåller 500 mg levetiracetam (5 ml koncentrat på 100 mg/ml). Se tabell 1 för rekommenderad beredning och administrering av Levetiracetam Hospira koncentrat för att uppnå en total daglig dos på 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg, eller 3 000 mg uppdelat på två doser.

Tabell 1: Beredning och administrering av Levetiracetam Hospira koncentrat

Dos	Uppdrag- ningsvolym	Volym spädnings- vätska	Infusionstid	Administrerings- frekvens	Total daglig dos
250 mg	2,5 ml (halv 5 ml flaska)	100 ml	15 minuter	Två gånger dagligen	500 mg/dag
500 mg	5 ml (en 5 ml flaska)	100 ml	15 minuter	Två gånger dagligen	1 000 mg/dag
1 000 mg	10 ml (två 5 ml flaskor)	100 ml	15 minuter	Två gånger dagligen	2 000 mg/dag
1 500 mg	15 ml (tre 5 ml flaskor)	100 ml	15 minuter	Två gånger dagligen	3 000 mg/dag

Detta läkemedel är endast för engångsanvändning, all oanvänd lösning skall kasseras.

Hållbarhet efter beredning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter spädning av produkten har visats, vid förvaring i PVC-påsar, i 24 timmar vid 30 °C och vid 2-8 °C. Ur mikrobiologisk synvinkel, om inte metoden för spädning utesluter risken för mikrobiell kontaminering, ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring, före och under användning, på användaren.

Levetiracetam Hospira koncentrat visades vara fysikaliskt kompatibelt och kemiskt stabilt när det blandades med följande spädningsvätskor:

- Natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvätska
- Ringer-laktat injektionsvätska
- Dextros 50 mg/ml (5%) injektionsvätska