

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Levetiracetam 1A Farma 250 mg filmdragerade tabletter
Levetiracetam 1A Farma 500 mg filmdragerade tabletter
Levetiracetam 1A Farma 750 mg filmdragerade tabletter
Levetiracetam 1A Farma 1000 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

250 mg filmdragerade tabletter:

Varje filmdragerad tablett innehåller 250 mg levetiracetam.

500 mg filmdragerade tabletter:

Varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg levetiracetam.

750 mg filmdragerade tabletter:

Varje filmdragerad tablett innehåller 750 mg levetiracetam.

1000 mg filmdragerade tabletter:

Varje filmdragerad tablett innehåller 1000 mg levetiracetam.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

250 mg filmdragerade tabletter

Ljusblåa, ovala, bikonvexa filmdragerande tabletter med skåra på båda sidorna och märkta med "LVT / 250" på ena sidan.

500 mg filmdragerade tabletter

Gula, ovala, bikonvexa filmdragerande tabletter med skåra på båda sidorna och märkta med "LVT / 500" på ena sidan.

750 mg filmdragerade tabletter

Aprikosfärgade, ovala, bikonvexa filmdragerande tabletter med skåra på båda sidorna och märkta med "LVT / 750" på ena sidan.

1000 mg filmdragerade tabletter

Vita, ovala, bikonvexa filmdragerande tabletter med skåra på båda sidorna och märkta med "LVT / 1000" på ena sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Levetiracetam 1A Farma är indicerat som monoterapi vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna och ungdomar från 16 år med nydiagnostiserad epilepsi.

Levetiracetam 1A Farma är indicerat som tilläggsbehandling:

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Partiella anfall

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

Samtliga indikationer

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

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

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

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

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

Avslutande av behandling

Om behandlingen med Levetiracetam 1A Farma måste avbrytas rekommenderas en gradvis utsättning (t.ex. till vuxna och ungdomar som väger mer än 50 kg: en dosminskning med 500 mg två gånger dagligen varannan till var fjärde vecka; till spädbarn äldre än 6 månader, barn och ungdomar som väger mindre än 50 kg: dosminskningar bör inte överstiga 10 mg/kg två gånger dagligen varannan vecka; till spädbarn (yngre än 6 månader): dosminskningar bör inte överstiga 7 mg/kg två gånger dagligen varannan vecka).

Särskilda patientgrupper

Äldre (65 år och äldre)

Dosjustering rekommenderas hos 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 för

vuxna och ungdomar som väger 50 kg eller mer kan uppskattas genom bestämning av serumkreatinin (mg/dl) genom att använda följande formel:

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

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 ²)	Dos och frekvens
Normal	≥ 80	500–1500 mg två gånger per dag
Lätt	50–79	500–1000 mg två gånger per dag
Måttlig	30–49	250–750 mg två gånger per dag
Svår	< 30	250–500 mg två gånger per dag
Patienter med njursjukdom i slutstadiet som genomgår dialys (1)	-	500–1000 mg en gång per dag (2)

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

(2) Efter dialys rekommenderas en tilläggsdos på 250–500 mg.

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

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

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

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

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

Grupp	Kreatininclearance (ml/min/1,73 m ²)	Dos och frekvens (1)	
		Spädbarn 1 månad till yngre än 6 månader	Spädbarn 6–23 månader, barn och ungdomar som väger mindre än 50 kg
Normal	≥ 80	7–21 mg/kg (0,07–0,21 ml/kg) två gånger per dag	10–30 mg/kg (0,10–0,30 ml/kg) två gånger per dag
Lätt	50–79	7–14 mg/kg (0,07–0,14 ml/kg) två gånger per dag	10–20 mg/kg (0,10–0,20 ml/kg) två gånger per dag

Måttlig	30–49	3,5–10,5 mg/kg (0,035–0,105 ml/kg) två gånger per dag	5–15 mg/kg (0,05–0,15 ml/kg) två gånger per dag
Svår	< 30	3,5–7 mg/kg (0,035–0,07 ml/kg) två gånger per dag	5–10 mg/kg (0,05–0,10 ml/kg) två gånger per dag
Patienter med njursjukdom i slutstadiet som genomgår dialys	--	7–14 mg/kg (0,07–0,14 ml/kg) en gång per dag (2) (4)	10–20 mg/kg (0,10–0,20 ml/kg) en gång per dag (3) (5)

(1) Levetiracetam oral lösning ska användas för doser under 250 mg, när doseringsrekommendationen inte kan uppnås genom att ta flera tabletter à 250 mg och till patienter som inte kan svälja tabletter

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

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

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

(5) Efter dialys rekommenderas en tilläggsdos på 5–10 mg/kg (0,05–0,10 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-procentig minskning av den dagliga underhållsdosen när kreatininclearance är < 60 ml/min/1,73 m².

Pediatrisk population

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

Tabletterna är inte anpassade för behandling av spädbarn och barn under 6 års ålder. Levetiracetam oral lösning är den beredningsform som bör användas till denna population. Dessutom är tillgängliga tablettstyrkor inte lämpliga som initialbehandling av barn som väger mindre än 25 kg, till patienter som inte kan svälja tabletter eller för administrering av doser lägre än 250 mg. I samtliga ovan nämnda fall bör levetiracetam oral lösning användas.

Monoterapi

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

Data saknas.

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

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

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

Levetiracetam oral lösning är den beredningsform som bör användas till spädbarn och barn under 6 års ålder.

För barn 6 år och äldre bör levetiracetam oral lösning användas för doser under 250 mg, när doseringsrekommendationen inte kan uppnås genom att ta flera tabletter à 250 mg och till patienter som inte kan svälja tabletter.

Den lägsta effektiva dosen bör användas för samtliga indikationer. Startdosen för barn och ungdomar som väger 25 kg bör vara 250 mg två gånger dagligen med en maximal dos på 750 mg två gånger dagligen.

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

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

Den orala lösningen är den beredningsform som ska användas till spädbarn.

Administreringssätt

De filmdragerade tabletterna måste intas peroralt och sväljas med tillräcklig mängd vätska och kan tas med eller utan mat. Den dagliga dosen delas upp på två lika stora doser. Efter oral administrering kan levetiracetam ge en bitter smak.

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

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

Levetiracetam 1A Farma tabletter är inte anpassade för behandling av spädbarn och barn under 6 års ålder.

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

Levetiracetam 1A Farma innehåller natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antiepileptika

Data från kliniska studier före marknadsföring genomförda med vuxna indikerar att levetiracetam inte påverkar serumkoncentrationerna av andra antiepileptika (fenytoin, karbamazepin, valproat-syra, 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 (4–17 år) bekräftade att tilläggsbehandling med oralt administrerad levetiracetam inte påverkade serumkoncentrationer vid steady state av samtidigt administrerad karbamazepin och valproat. Data tydde dock på ett 20 % högre clearance av levetiracetam hos barn som tar enzyminducerande antiepileptiska läkemedel. Dosjusteringar krävs inte.

Probenecid

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

Metotrexat

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

Perorala preventivmedel och andra farmakokinetiska interaktioner

Levetiracetam 1000 mg dagligen påverkade inte farmakokinetiken hos perorala preventivmedel (etinylestradiol och levonorgestrel); endokrina parametrar (luteiniseringshormon och progesteron)

ändrades inte. Levetiracetam 2000 mg dagligen påverkade inte farmakokinetiken hos digoxin och warfarin; protrombintiden ändrades inte. Samtidig administrering med digoxin, perorala preventivmedel och warfarin påverkade inte levetiracetams farmakokinetik.

Laxermedel

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

Mat och alkohol

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

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

Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor, som exponerats för levetiracetam som monoterapi (över 1 800, där exponeringen skedde under den 1:a trimestern hos över 1500 av dem), har dokumenterats efter marknadsgodkännandet och tyder inte på någon ökning av risken för allvarliga medfödda missbildningar. Det finns begränsad evidens tillgänglig för den neurologiska utvecklingen hos barn som exponerats för levetiracetam monoterapi in utero. Data från två observationella populationsbaserade registerstudier som genomförts i stort sett i samma dataset från de nordiska länderna och som omfattade mer än 1000 barn födda av kvinnor med epilepsi som prenatalt exponerats för levetiracetam monoterapi tyder inte på någon ökad risk för autismspektrumtillstånd eller intellektuell funktionsnedsättning jämfört med barn födda av kvinnor med epilepsi som inte exponerats för ett antiepileptiskt läkemedel in utero. Den genomsnittliga uppföljningstiden för barn i levetiracetamgruppen var kortare än för gruppen av barn som inte exponerats för något antiepileptiskt läkemedel (t.ex. 4,4 år jämfört med 6,8 år i en av studierna). 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 levetiracetamkoncentration i plasma har observerats under graviditet. Denna minskning är mera 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 bröstmjolk hos människa. Därför rekommenderas inte amning. Om levetiracetambehandling är nödvändig under amning, ska nytta/risken med behandling dock vägas mot vikten av amning.

Fertilitet

I djurstudier upptäcktes ingen effekt på fertiliteten (se avsnitt 5.3). Inga kliniska data finns och 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. Eftersom 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 användning av 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 3416 patienter behandlade med levetiracetam. Dessa data är kompletterade med användning av levetiracetam i öppna fortsättningsstudier samt med erfarenhet efter marknadsföring. Levetiracetams säkerhetsprofil är i allmänhet densamma i alla åldersgrupper (vuxna och pediatrika patienter) och för alla godkända epilepsi-indikationer.

Lista över biverkningar

Biverkningar som rapporterats från kliniska studier (vuxna, ungdomar, barn och spädbarn >1 månad) och efter marknadsföring listas i följande tabell efter organklass och frekvens. Biverkningarna presenteras i fallande allvarlighetsgrad och deras frekvens är definierad på följande sätt: mycket vanliga: ($\geq 1/10$); vanliga: ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga: ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$); sällsynta: ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1000$); och mycket sällsynta: ($< 1/10\,000$).

<u>MedDRA organklass</u>	<u>Frekvens</u>				
	<u>Mycket vanliga</u>	<u>Vanliga</u>	<u>Mindre vanliga</u>	<u>Sällsynta</u>	<u>Mycket sällsynta</u>
<u>Infektioner och infestationer</u>	Nasofaryngit			Infektion	
<u>Blodet och lymfsystemet</u>			Trombocytopeni, leukopeni	Pancytopeni, neutropeni, agranulocytos	
<u>Immunsystemet</u>				Läkemedels-utlösta utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) ⁽¹⁾ , hypersensitivitet (inklusive angioödem och anafylaxi)	
<u>Metabolism och nutrition</u>		Anorexi	Viktnedgång, vikttökning	Hyponatremi	
<u>Psykiska störningar</u>		Depression, fientlighet/ aggression, ångest, insomni, nervositet/ irritabilitet	Självmoordsförsök, självmoordstankar, psykotisk störning, onormalt uppförande, hallucination, ilska, förvirring, panikattack, emotionell labilitet/ humörsvängningar, agitation	Självmoord, personlighets- störningar, onormalt tänkande, delirium	Tvångssyndrom ⁽²⁾

<u>Centrala och perifer nervsystemet</u>	Somnolens, huvudvärk	Konvulsion, balansrubblning, yrsel, letargi, tremor	Amnesi, försämring av minnet, onormal koordination/ataxi, parestesi, störning i uppmärksamheten	Koreoatetos, dyskinesi, hyperkinesi, gångrubbning, encefalopati, försämring av anfall, malignt neuroleptikasyndrom ⁽³⁾	
<u>Ögon</u>			Diplopi, dimsyn		
<u>Öron och balansorgan</u>		Vertigo			
<u>Hjärtat</u>				Förlängt QT-intervall på EKG	
<u>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</u>		Hosta			
<u>Magtarmkanalen</u>		Buksmärtor, diarré, dyspepsi, kräkningar, illamående		Pankreatit	
<u>Lever och gallvägar</u>			Onormalt leverfunktionstest	Leversvikt, hepatit	
<u>Njurar och urinvägar</u>				Akut njurskada	
<u>Hud och subkutan vävnad</u>		Utslag	Alopeeci, eksem, klåda	Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme	
<u>Muskuloskeletala systemet och bindväv</u>			Muskelsvaghet, myalgi	Rabdomyolys och förhöjt kreatinfosfokinas i blodet ⁽³⁾	
<u>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</u>		Asteni/utmattning			
<u>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</u>			Skada		

(1) Se Beskrivning av utvalda biverkningar.

(2) 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.

(3) Prevalensen är signifikant högre hos japanska patienter jämfört med hos icke-japanska patienter.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Överkänslighetsreaktioner som påverkar flera organ

Överkänslighetsreaktioner som påverkar flera organ (även kallade DRESS, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) har rapporterats i sällsynta fall hos patienter som behandlats med levetiracetam. Kliniska manifestationer kan utvecklas 2 till 8 veckor efter påbörjad behandling. Dessa reaktioner varierar i uttryck, men orsakar vanligtvis feber, utslag, ansiktsödem, lymfadenopati, hematologiska avvikelser och kan vara förknippade med påverkan i olika organsystem, främst levern. Vid misstanke om överkänslighetsreaktion i flera organ ska levetiracetam sättas ut.

Risken för aptitlöshet är högre när levetiracetam administreras samtidigt med topiramet. I flera fall av alopeci sågs återhämtning när levetiracetam sattes ut.
Benmärgssuppression 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.

Pediatrik population

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

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

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

I en dubbelblind, placebokontrollerad pediatrik säkerhetsstudie med "non-inferiority"-design har kognitiva och neuropsykologiska effekter av levetiracetam utvärderats hos barn 4–16 år med partiella anfall. Man kom fram till att levetiracetam inte skilde sig från placebo (d.v.s. var "non-inferior") när det gällde förändring från baslinjen beträffande poäng i Leiter-R Attention och Memory, Memory Screen Composite i per protokollpopulationen. Resultat relaterade till beteende och känslfunktioner tydde på en försämring hos levetiracetambehandlade 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 genomsnittlig försämring av beteende eller känslfunktioner; specifikt var mätningar av aggressivt beteende inte sämre än utgångsvärdet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

4.9 Överdoser

Symtom

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

Behandling av överdosering

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Den aktiva substansen levetiracetam är ett pyrrolidonderivat (S-enantiomer av α -etyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid), kemiskt obesläktad 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 minska frisläppningen av Ca^{2+} från intraneuronala lager. Dessutom upphäver levetiracetam delvis minskningen av GABA- och glycinmedierade strömmar inducerade av zink och betakarboliner. Vidare har levetiracetam i *in vitro*-studier visats binda till ett specifikt bindningsställe i hjärnvävnad hos gnagare. Detta bindningsställe är det synaptiska vesikelproteinet 2A, som förmodas vara involverat i vesikelfusion och exocytos av neurotransmittorer. Levetiracetam och besläktade analoger visar en rangordning av affinitet för bindning till det synaptiska vesikelproteinet 2A som korrelerar till styrkan av deras anfallsskydd i den audiogena epilepsimodellen hos mus. Detta fynd tyder på att interaktionen mellan levetiracetam och det synaptiska vesikelproteinet 2A verkar bidra till läkemedlets antiepileptiska verkningsmekanism.

Farmakodynamiska effekter

Levetiracetam visar anfallsskydd i ett brett urval av djurmodeller av partiella och primärt generaliserade anfall utan att ha pro-konvulsiv effekt. Den primära metaboliten är inaktiv.

Hos människa har en aktivitet i både partiella och generaliserade epileptiska tillstånd (epileptiform urladdning/fotoparoxysmal respons) bekräftat den breda farmakologiska profilen hos levetiracetam.

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

Pediatrisk population

Hos pediatrika patienter (4–16 år) fastställdes effekten av levetiracetam i en dubbelblind, placebokontrollerad 14-veckors studie som inkluderade 198 patienter. I studien fick patienterna en fast dos av levetiracetam, 60 mg/kg/dag, (administrerad som två doser dagligen). 44,6 % av patienterna som behandlades med levetiracetam och 19,6 % av patienterna i placebogruppen uppnådde en minskning av frekvensen av partiella anfall per vecka med 50 % eller mer från baslinjen. Vid fortsatt långtidsbehandling var 11,4 % av patienterna anfallsfria under minst 6 månader och 7,2 % var anfallsfria under minst 1 år.

Hos pediatrika patienter (1 månad till yngre än 4 år) fastställdes effekten av levetiracetam i en dubbelblind, placebokontrollerad 5-dagars studie som inkluderade 116 patienter. I denna studie fick patienterna 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg eller 50 mg/kg som dagliga doser av oral lösning baserat på titrerings-schemat för deras ålder.

En dos på 20 mg/kg/dag som titrerades till 40 mg/kg/dag för spädbarn från 1 månad till yngre än 6 månader och en dos på 25 mg/kg/dag som titrerades till 50 mg/kg/dag för spädbarn och barn från 6 månader till yngre än 4 år användes i denna studie. Den totala dagliga dosen delades upp på 2 administreringar per dag.

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

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

Effekt av levetiracetam som monoterapi har visats i en dubbelblind, "non-inferiority" studie i parallella grupper i jämförelse med en depotberedning av karbamazepin hos 576 patienter som var 16 år eller äldre och som hade nydiagnosticerad epilepsi. Patienterna hade uppvisat oprovocerade partiella anfall eller enbart generaliserade tonisk-kloniska anfall. Patienterna randomiserades till en depotberedning av karbamazepin 400–1200 mg/dag eller levetiracetam 1000–3000 mg/dag och behandlingsperioden var upp till 121 veckor beroende på behandlingssvaret. Sex månaders anfallsfrihet uppnåddes hos 73,0 % av patienterna som behandlades med levetiracetam och hos 72,8 % av patienterna som behandlades med en depotberedning av karbamazepin; den justerade absoluta skillnaden mellan behandlingarna var 0,2 % (95 % konfidensintervall: -7.8 8.2). Mer än hälften av patienterna förblev anfallsfria i 12 månader (56,6 % och 58,5 % för patienter behandlade med levetiracetam respektive en depotberedning av karbamazepin).

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

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

Effekten av levetiracetam fastställdes i en dubbelblind, placebokontrollerad 16-veckors studie hos patienter 12 år eller äldre med idiopatisk generaliserad epilepsi med myokloniska anfall i olika syndrom. Majoriteten av patienterna hade juvenil myoklonisk epilepsi. I denna studie var dosen levetiracetam 3000 mg/dag administrerad som två separata doser. 58,3 % av patienterna som behandlades med levetiracetam och 23,3 % av patienterna i placebogruppen uppnådde 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 uppvaknande). I denna studie var doserna av levetiracetam 3000 mg/dag för vuxna och ungdomar respektive 60 mg/kg/dag för barn administrerade som två separata doser. 72,2 % av patienterna som behandlades med levetiracetam och 45,2 % av patienterna i placebogruppen fick en minskning av frekvensen av PGTC-anfall per vecka på 50 % eller mer.

Vid fortsatt långtidsbehandling var 47,4 % av patienterna fria från tonisk-kloniska anfall under minst 6 månader och 31,5 % var fria från tonisk-kloniska anfall under minst 1 år.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

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

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

Vuxna och ungdomar

Absorption

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

Maximal plasmakoncentration (C_{max}) nås 1,3 timmar efter intag. Steady-state nås efter två dagar vid administrering 2 gånger dagligen.

Maximal koncentration ($C_{\max}$) är vanligtvis 31 och 43 µg/ml efter 1000 mg som engångsdos respektive 1000 mg två gånger dagligen.

Absorptionsgraden är oberoende av dos och påverkas inte av mat.

Distribution

Det finns inga data beträffande vävnadsdistribution hos människa.

Varken levetiracetam eller dess primära metabolit är signifikant bundet till plasmaproteiner (<10 %).

Levetiracetams distributionsvolym är ca 0,5–0,7 l/kg, ett värde som ligger nära den totala kroppsvattenvolymen.

Metabolism

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

Två mindre metaboliter identifierades också. En ficks 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 levercytokrom P₄₅₀-isoformerna (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 1A2), glukoronyltransferas (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±1 timmar och varierade varken med dos, administreringsväg eller upprepad dosering. Den genomsnittliga totala kroppselimineringen 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 feces 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 % (10–11 timmar). Detta relateras till försämrad njurfunktion hos denna grupp (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Skenbart clearance av både levetiracetam och dess primära metabolit är korrelerad till kreatininclearance. Därför rekommenderas justering av den dagliga dosen av Levetiracetam 1A Farma 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 1A Farma. Hos de flesta studiedeltagarna med kraftigt nedsatt leverfunktion minskade clearance av levetiracetam med mer än 50 % beroende på en samtidigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Barn (4–12 år)

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

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

Spädbarn och barn (1 månad till 4 år)

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

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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 centrilobulär hypertrofi, fettinfiltration och ökade leverenzymmer i plasma.

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

Två utvecklingsstudier på embryo/foster (embryo-fetal development (EFD) studies) utfördes med rättor vid 400, 1200 och 3600 mg/kg/dag. Vid 3600 mg/kg/dag visades i endast den ena av de 2 EFD-studierna en liten minskning i fostervikt som förknippades med en marginell ökning i skelettvariation/mindre anomalier. Ingen effekt sågs på embryodödlighet eller på ökning i incidensen av missbildningar. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) var 3600 mg/kg/dag för dräktiga honrättor (12 gånger MRHD på mg/m²-basis) och 1200 mg/kg/dag för foster.

Fyra utvecklingsstudier på embryo/foster utfördes med kaniner med doser på 200, 600, 800, 1200 och 1800 mg/kg/dag. Dosnivån 1800 mg/kg/dag medförde en betydande 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 dräktiga honrättor och 200 mg/kg/dag för foster (likvärdigt med MRHD på mg/m²-basis).

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kärna:

Povidon K25

Mikrokristallin cellulosa

Kroskarmellosnatrium

Krospovidon (typ A)

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Talk

Magnesiumstearat

Filmdragering för 250 mg

Hypromellos

Hydroxipropylcellulosa

Makrogol 6000

Titandioxid (E171)

Talk

Indigokarmin (E132) (innehåller natrium)

Filmdragering för 500 mg

Hypromellos
Hydroxipropylcellulosa
Makrogol 6000
Titandioxid (E171)
Talk
Gul järnoxid (E172)

Filmdragering för 750 mg

Hypromellos
Hydroxipropylcellulosa
Makrogol 6000
Titandioxid (E171)
Talk
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)

Filmdragering för 1000 mg

Hypromellos
Hydroxipropylcellulosa
Makrogol 6000
Titandioxid (E171)
Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

Hållbarhet efter första öppnandet:
Burk: 100 dagar

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

De filmdragerade tabletterna är förpackade i OPA/Al/PVC-Al-blister eller HDPE-burkar med polypropen skruvlock som innehåller en kiseldioxidgel torkkapsel. Blistren och burkarna är förpackade i pappkartonger.

Förpackningsstorlekar:

Levetiracetam 1A Farma 250 mg

Blister: 10, 20, 28, 30, 50, 50×1, 60, 100, 120, 200 filmdragerade tabletter
Burk: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120, 200 filmdragerade tabletter

Levetiracetam 1A Farma 500 mg, 750 mg och 1000 mg

Blister: 10, 28, 30, 50, 50×1, 60, 100, 120, 200 filmdragerade tabletter
Burk: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120, 200 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1A Farma A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

250 mg: 45116
500 mg: 45117
750 mg: 45118
1000 mg: 45119

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2011-11-03/2016-08-29

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-10-22