

## Levetiracetam Actavis

**R F****Teva**

Filmdragerad tablett 250 mg

(oval, ljusblå, 13,6 x 6,4 mm märkt med "L" på ena sidan och "250" på den andra sidan)

Antiepileptikum

**Aktiv substans:**

Levetiracetam

**ATC-kod:**

N03AX14

Läkemedel från Teva omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

Texten nedan gäller för:

**Levetiracetam Actavis** filmdragerad tablett 250 mg, 500 mg, 750 mg och 1000 mg**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.**Texten är baserad på produktresumé: 06/2023.*

## Indikationer

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

Levetiracetam Actavis är indicerat som tilläggsbehandling

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

## Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller andra pyrrolidonderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

## Dosering

### Dosering

#### *Partiella anfall*

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

#### *Samtliga indikationer*

*Vuxna ( $\geq 18$  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 1500 mg två gånger dagligen beroende på klinisk respons och tolerabilitet. Dosjustering kan ske med ökningar 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 1 månads ålder*

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

## **Avbrott**

Om behandlingen med levetiracetam måste avbrytas rekommenderas en gradvis nedtrappning (ex: hos vuxna och ungdomar som väger över 50 kg: en dos på 500 mg minskas två gånger per dag varannan till var fjärde vecka; hos spädbarn äldre än 6 månader, barn och ungdomar som väger under 50 kg: dosminskningen bör inte överskrida 10 mg/kg två gånger per dag

varannan vecka; hos spädbarn (yngre än 6 månader):  
dosminskningen bör inte överskrida 7 mg/kg två gånger per dag  
varannan vecka).

## Särskilda patientgrupper

### *Äldre (65 år och äldre)*

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

### *Nedsatt njurfunktion*

Den dagliga dosen måste justeras individuellt med hänsyn till njurfunktion.

För vuxna patienter, se tabellen nedan och justera dosen enligt denna. För att använda denna doseringstabell måste patientens kreatininclearance (CL<sub>cr</sub>) ml/min uppskattas. CL<sub>cr</sub> 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:

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

Därefter justeras CL<sub>cr</sub> för kroppens ytarea (BSA; body surface area) enligt följande:

$$\text{CL}_{\text{cr}} \text{ (ml/min)}$$

---


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


---

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 1500 mg två gånger per dag             |
| Lätt                                                                       | 50-79                                            | 500 till 1000 mg två gånger per dag             |
| Måttlig                                                                    | 30-49                                            | 250 till 750 mg två gånger per dag              |
| Svår                                                                       | < 30                                             | 250 till 500 mg två gånger per dag              |
| Patienter med njursjukdom i slutstadiet som genomgår dialys <sup>(1)</sup> | -                                                | 500 till 1000 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.

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

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


---

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  | Kreatinin-clearance (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | Dos och frekvens <sup>(1)</sup>                           |                                                                         |
|--------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
|        |                                                   | Spädbarn 1 månad till yngre än 6 månader                  | Spädbarn 6 till 23 månader, barn och ungdomar som väger mindre än 50 kg |
| Normal | ≥ 80                                              | 7 till 21 mg/kg (0,07 till 0,21 ml/kg) två gånger per dag | 10 till 30 mg/kg (0,10 till 0,30 ml/kg) två gånger per dag              |
| Lätt   | 50-79                                             |                                                           |                                                                         |

|                                                                          |       |                                                                                    |                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------|-------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                          |       | 7 till 14 mg/kg<br>(0,07 till 0,14<br>ml/kg) två<br>gångar per dag                 | 10 till 20 mg/kg<br>(0,10 till 0,20<br>ml/kg) två<br>gångar per dag                 |
| Måttlig                                                                  | 30-49 | 3,5 till 10,5<br>mg/kg (0,035 till<br>0,105 ml/kg) två<br>gångar per dag           | 5 till 15 mg/kg<br>(0,05 till 0,15<br>ml/kg) två<br>gångar per dag                  |
| Svår                                                                     | < 30  | 3,5 t till 7 mg/kg<br>(0,035 till 0,07<br>ml/kg) två<br>gångar per dag             | 5 to 10 mg/kg<br>(0,05 till 0,10<br>ml/kg) två<br>gångar per dag                    |
| Patienter med<br>njursjukdom i<br>slutstadiet som<br>genomgår dialy<br>s | --    | 7 till 14 mg/kg<br>(0,07 till 0,14<br>ml/kg) en gång<br>per dag <sup>(2) (4)</sup> | 10 till 20 mg/kg<br>(0,10 till 0,20<br>ml/kg) en gång<br>per dag <sup>(3) (5)</sup> |

(1) En oral lösning bör användas för doser under 250 mg, för doser som inte kan multipliceras med 250 mg när dosrekommendationen inte kan uppnås genom intag av flera tabletter och för patienter som inte kan svälja tabletter.

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

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

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

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

### *Nedsatt leverfunktion*

Det behövs ingen dosjustering hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion kan kreatininclearance ge en underskattning av njurinsufficiensen. Därför rekommenderas en 50 %:ig reduktion av den dagliga dosen när kreatininclearance är  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### **Pediatrisk population**

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

Tabletterna är inte anpassade för användning hos spädbarn och barn yngre än 6 år. En oral lösning är att föredra som formulering för användning i denna patientgrupp. Dessutom är inte de tillgängliga dosstyrkorna av tabletterna lämpliga för initial behandling till barn som väger mindre än 25 kg, för patienter som inte kan svälja tabletter eller för administrering av doser under 250 mg. I samtliga ovan nämnda fall bör en oral lösning användas.

### **Monoterapi**

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

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

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

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

En oral lösning är den föredragna formuleringen för spädbarn och barn under 6 års ålder.

För barn som är äldre än 6 år ska en oral lösning användas för doser under 250 mg, för doser som inte kan multipliceras med 250 mg när dosrekommendationen inte kan uppnås genom intag av flera tabletter samt för patienter som inte kan svälja tabletter.

Den lägsta effektiva dosen bör användas för samtliga indikationer. Startdosen för ett barn eller en ungdom som väger 25 kg ska vara 250 mg två gånger per dag med en maxdos på 750 mg två gånger per dag.

Dosen för barn som väger 50 kg eller mer är densamma som dosen 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.

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

En oral lösning ska användas för spädbarn.

## **Administreringssätt**

De filmdragerade tabletterna måste intas peroralt och sväljas med tillräcklig mängd vätska och kan tas med eller utan föda. Efter oral

administrering kan levetiracetam ge en bitter smak. Den dagliga dosen delas upp på två lika stora doser.

## **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 Dosering).

### **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 Biverkningar).

### **Självskada**

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

Därför ska patienter övervakas för tecken på depression och/eller suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör 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 Dosering.

### **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**

Tabletterna är inte anpassade för behandling av spädbarn och barn yngre än 6 år.

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

Effekt och säkerhet av levetiracetam har inte utvärderats genomgripande för spädbarn med epilepsi yngre än 1 år. Endast 35 spädbarn yngre än 1 år med partiella anfall har exponerats i kliniska studier varav endast 13 var <6 månader.

### **Levetiracetam Actavis 750 mg filmdragerade tabletter**

Levetiracetam Actavis 750 mg innehåller färgämnet para-orange (E110), vilket kan orsaka allergiska reaktioner.

## **Interaktioner**

### **Antiepileptika**

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

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

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

### **Probenecid**

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

Koncentrationen av denna metabolit förblir emellertid låg.

### **Metotrexat**

Samtidig administration av levetiracetam och metotrexat har rapporterats minska clearance för metotrexat, vilket leder till ökad/förlängd koncentration av metotrexat i blodet upp till potentiellt toxiska nivåer. Nivåerna av metotrexat och levetiracetam i blodet ska noggrant övervakas hos patienter som behandlas med båda dessa läkemedel samtidigt.

### **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.

## **Antacida**

Det finns inga data beträffande antacidans påverkan på levetiracetams absorption.

## **Laxativa**

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

## **Föda och alkohol**

Levetiracetams absorptionsgrad ändrades inte av föda, men absorptionshastigheten minskade något.

Det finns inga data rörande interaktion mellan levetiracetam och alkohol.

## **Graviditet**

### **Kvinnor i fertil ålder**

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

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

## Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor, som exponerats för levetiracetam som monoterapi (över 1 800, där exponeringen skedde under den 1:a trimestern hos över 1 500 av dem), har dokumenterats efter marknadsgodkännandet och tyder inte på någon ökning av risken för allvarliga medfödda missbildningar. Det finns endast begränsat med data vad gäller neurologisk utveckling hos barn som exponerats för levetiracetam som monoterapi *in utero*. Aktuella epidemiologiska studier (hos ungefär 100 barn) tyder emellertid inte på en ökad risk för neurologiska utvecklingsstörningar eller försenad neurologisk utveckling. Levetiracetam kan användas under graviditet om det efter noggrant övervägande anses vara kliniskt nödvändigt. I sådana fall rekommenderas den lägsta effektiva dosen.

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

## Amning

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

## Fertilitet

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

## Trafik

Levetiracetam har liten eller måttlig inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Inga studier har utförts 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 handhavande av maskinell utrustning. Patienter rekommenderas att inte framföra fordon eller använda maskiner tills det är fastställt att deras förmåga att utföra sådana aktiviteter inte påverkas.

## Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som har rapporterats är nasofaryngit, somnolens, huvudvärk, trötthet 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 efter högst till lägst svårighetsgrad och frekvensen 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<br>organklass             | Frekvens          |         |                           |                                                                                       |                     |
|----------------------------------|-------------------|---------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
|                                  | Mycket<br>vanliga | Vanliga | Mindre<br>vanliga         | Sällsynta                                                                             | Mycket<br>sällsynta |
| Infektioner<br>och infestationer | Nasofaryngit      |         |                           | Infektion                                                                             |                     |
| Blodet och<br>lymfsystemet       |                   |         | Trombocytopeni, leukopeni | Pancytopeni, neutropeni, agranulocytos                                                |                     |
| Immunsystemet                    |                   |         |                           | Läkemedelsutlösta utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), överkänslighet |                     |

|                                    |                      |                                                                                |                                                                                                                                                                                |                                                                 |                 |
|------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------|
|                                    |                      |                                                                                |                                                                                                                                                                                | (inklusive angioödem och anafylax)                              |                 |
| Metabolism och nutrition           |                      | Anorexi                                                                        | Viktninsknings , viktökning                                                                                                                                                    | Hyponatremi                                                     |                 |
| Psykiska störningar                |                      | Depression, fiendtlighet/aggression, ångest, insomni, nervositet/irritabilitet | Självords försök, självords tankar, psykotisk störning, onormalt uppförande, hallucination, ilska, förvirring, panikattacker, emotionell labilitet/humörsvängningar, agitation | Självord, personlighets-störningar, onormalt tänkande, delirium | Tvångssyndrom** |
| Centrala och perifera nervsystemet | Somnolens, huvudvärk | Konvulsioner, balansrub                                                        | Amnesi, försämring av minnet, onormal koordinati                                                                                                                               | Koreoatetos, dyskinesi, hyperkinesi,                            |                 |

|                                                        |  |                                                                           |                                                               |                                                                                                             |  |
|--------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|                                                        |  | bning,<br>yrsel, letar<br>gi, tremor                                      | on/ataxi, p<br>arestesi,<br>störning i<br>uppmärks<br>amheten | gånggrubbn<br>ing, encef<br>alopati,<br>försämring<br>av anfall,<br>malignt<br>neurolepti<br>kasyndro<br>m* |  |
| Ögon                                                   |  |                                                                           | Diplopi,<br>dimsyn                                            |                                                                                                             |  |
| Öron och<br>balansorg<br>an                            |  | Vertigo                                                                   |                                                               |                                                                                                             |  |
| Hjärtat                                                |  |                                                                           |                                                               | Förlängt Q<br>T-intervall<br>på EKG                                                                         |  |
| Andningsv<br>ägar,<br>bröstkorg<br>och media<br>stinum |  | Hosta                                                                     |                                                               |                                                                                                             |  |
| Magtarmk<br>analen                                     |  | Buksmärta<br>, diarré, dy<br>spepsi,<br>kräkningar<br>,<br>illamåend<br>e |                                                               | Pankreatit                                                                                                  |  |
| Lever och<br>gallvägar                                 |  |                                                                           |                                                               | Leversvikt,<br>hepatit                                                                                      |  |

|                                                              |  |                   |                             |                                                                          |  |
|--------------------------------------------------------------|--|-------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--|
|                                                              |  |                   | Onormalt leverfunktionstest |                                                                          |  |
| Njurar och urinvägar                                         |  |                   |                             | Akut njurskada                                                           |  |
| Hud och subkutan vävnad                                      |  | Utslag            | Alopeeci, eksem, klåda,     | Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme |  |
| Muskulo-skeletalsystemet och bindväv                         |  |                   | Muskelsvaghet, myalgi       | Rabdomyolys och förhöjt kreatinfosfokinas i blodet*                      |  |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administrations-stället |  | Asteni/utmattning |                             |                                                                          |  |
| Skador och förgiftningar och                                 |  |                   | Skada                       |                                                                          |  |

|                            |  |  |  |  |  |
|----------------------------|--|--|--|--|--|
| behandlings-komplikationer |  |  |  |  |  |
|----------------------------|--|--|--|--|--|

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

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

### **Beskrivning av utvalda biverkningar**

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

Benmärgssuppression 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 (60) 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 har 101 spädbarn under 12 månaders ålder exponerats i en säkerhetsstudie efter godkännande. Inga nya säkerhetsproblem relaterade till levetiracetam upptäcktes för spädbarn under 12 månaders ålder 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.

I en dubbelblind, placebokontrollerad pediatrik säkerhetsstudie med "non-inferiority"-design har kognitiva och neuropsykologiska effekter av levetiracetam utvärderats hos barn 4-16 år med partiella anfall. Man kom fram till att levetiracetam inte skilde sig (var "non-inferior") från placebo när det gällde förändring från baslinjen beträffande poäng i Leiter-R Attention och Memory, Memory Screen Composite i per protokoll-populationen. Resultat relaterade till beteende och känslfunktioner tydde på en försämring hos levetiracetam-behandlade patienter avseende aggressiva beteenden mätt på ett standardiserat och systematiskt

sätt genom användning av ett validerat verktyg (CBCL Achenbach Child Behaviour Checklist). Emellertid upplevde patienter som tog levetiracetam i den uppföljande, öppna, långtidsstudien ingen försämring, i genomsnitt, av sina beteenden eller känslofunktioner; 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 till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

## **Överdoser**

### **Symtom**

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

### **Hantering av överdosering**

Efter en akut överdosering bör magen tömmas genom magsköljning eller genom induktion av kräkningar. Det finns ingen specifik antidot mot levetiracetam. Behandling av en överdos är

symtomatisk och kan inkludera hemodialys. Effektiviteten vid dialysutsöndringen är 60 % för levetiracetam och 74 % för den primära metaboliten.

## Farmakodynamik

Den aktiva substansen levetiracetam är ett pyrrolidonderivat (S-enantiomer av  $\alpha$ -etyl-2-oxo-1-pyrrolidin acetamid), kemiskt obestämbar 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  $\text{Ca}^{2+}$ -nivåer genom partiell hämning av  $\text{Ca}^{2+}$ -strömmar av N-typ och genom att reducera frisläppandet av  $\text{Ca}^{2+}$  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.

## Farmakodynamiska effekter

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

## Klinisk effekt och säkerhet

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

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

## Pediatrisk population

Hos pediatriska 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 placebogrupperna fick en minskning av frekvensen av partiella anfall per vecka med 50 % eller mer från baslinjen. Vid fortsatt långtidsbehandling var 11,4 % av patienterna anfallsfria under minst 6 månader och 7,2 % var anfallsfria under minst 1 år.

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

Det primära effektmåttet var responsfrekvensen (andelen patienter i % med  $\geq 50$  % 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 placebogrupperna 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 under 1 års ålder med partiella anfall har exponerats i placebokontrollerade studier där endast 13 av barnen var yngre än 6 månader.

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

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

Sex månaders anfallsfrihet uppnåddes hos 73,0 % av patienterna som behandlades med levetiracetam och hos 72,8 % av patienterna som behandlades med en depotberedning av karbamazepin; den justerade absoluta skillnaden mellan behandlingarna var 0,2 % (95 % konfidensintervall: -7,8 8,2). Mer än hälften av patienterna förblev anfallsfria i 12 månader (56,6 % och 58,5 % för patienter behandlade med levetiracetam respektive en depotberedning av karbamazepin).

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

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

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

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

58,3 % av patienterna som behandlades med levetiracetam och 23,3 % av patienterna i placebogrupperna fick en minskning av antalet dagar med myokloniska anfall per vecka på minst 50 %. Vid fortsatt långtidsbehandling var 28,6 % av patienterna fria från myokloniska anfall under minst 6 månader och 21,0 % var fria från myokloniska anfall under minst 1 år.

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

Effekten av levetiracetam fastställdes i en 24 veckors dubbelblind, placebokontrollerad studie som inkluderade vuxna, ungdomar och ett begränsat antal barn med idiopatisk generaliserad epilepsi med primärt generaliserade tonisk-kloniska (PGTC) anfall i olika syndrom (juvenil myoklonisk epilepsi, juvenil absensepilepsi, absensepilepsi hos barn eller epilepsi med grand mal-anfall vid uppvaknandet). I denna studie var doserna av levetiracetam 3000 mg/dag för vuxna och ungdomar respektive 60 mg/kg/dag för barn, administrerade som två separata doser.

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

## **Farmakokinetik**

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

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

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

## **Vuxna och ungdomar**

### **Absorption**

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

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

## Distribution

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

## Metabolism

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

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

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

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

I odlade humana hepatocyter hade levetiracetam liten eller ingen effekt på CYP1A2, 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 Actavis 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 (cirka 93 % av dosen var utsöndrad inom 48 timmar). Utsöndring via faeces stod för endast 0,3 % av dosen. Den kumulativa urinutsöndringen av levetiracetam och dess primära metabolit stod för 66 % respektive 24 % av dosen under de första 48 timmarna.

Renal utsöndring av levetiracetam och ucb L057 är 0,6 respektive 4,2 ml/min/kg vilket tyder på att levetiracetam utsöndras genom glomerulär filtration med efterföljande tubulär reabsorption och att

den primära metaboliten också utsöndras genom aktiv tubulär sekretion tillsammans med glomerulär filtration. Levetiracetams eliminering är korrelerad till kreatininclearance.

## **Äldre**

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

## **Nedsatt njurfunktion**

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

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

## **Nedsatt leverfunktion**

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

## **Pediatrisk population**

### **Barn (4 till 12 år)**

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

Levetiracetam absorberades snabbt efter upprepade 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 öknings observerades för maximala plasmakoncentrationer och area under kurvan. Halveringstiden för eliminering var cirka 5 timmar. Skenbart kropps clearance var 1,1 ml/min/kg.

### **Spädbarn och barn (1 månad till 4 år)**

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

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

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

## **Prekliniska uppgifter**

Icke-kliniska data visade ingen speciell risk för människor baserat på gängse studier av farmakologisk säkerhet, genotoxicitet och cancerogen 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 leverenzymmer i plasma.

Inga oönskade biverkningar gällande fertilitet observerades hos han eller honråttor vid doser upp till 1800 mg/kg/dag (6 gånger den maximala rekommenderade humana dosen [MRHD] på basis av  $\text{mg/m}^2$  eller exponering) hos föräldrar eller F1-generationen.

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

Fyra utvecklingsstudier på embryo/foster utfördes på kaniner med doser om 200, 600, 800, 1200 och 1800 mg/kg/dag. Dosnivån 1800 mg/kg/dag medförde en markant maternell toxicitet och en minskning i fostervikt förknippad med en ökning i incidensen av foster med kardiovaskulära anomalier/skelettanomalier. NOAEL var <200 mg/kg/dag för mödrarna och 200 mg/kg/dag för fostren (likvärdigt med MRHD på  $\text{mg}/\text{m}^2$ -basis). En peri- och postnatal utvecklingsstudie utfördes på råttor med levetiracetamdoser om 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  $\text{mg}/\text{m}^2$ -basis).

Studier på neonatala och juvenila råttor och hundar visade att det inte fanns några negativa effekter i någon av standardmätpunkterna för utveckling och mognad vid doser upp till 1800 mg/kg/dag (6-17 gånger MRHD på  $\text{mg}/\text{m}^2$ -basis).

## **Innehåll**

### **Kvalitativ och kvantitativ sammansättning**

#### **Levetiracetam Actavis 250 mg filmdragerade tabletter**

Varje filmdragerad tablett innehåller 250 mg levetiracetam.

#### **Levetiracetam Actavis 500 mg filmdragerade tabletter**

Varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg levetiracetam.

#### **Levetiracetam Actavis 750 mg filmdragerade tabletter**

Varje filmdragerad tablett innehåller 750 mg levetiracetam.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 0,156 mg para-orange E110.

### **Levetiracetam Actavis 1 000 mg filmdragerade tabletter**

Varje filmdragerad tablett innehåller 1 000 mg levetiracetam.

### **Förteckning över hjälpämnen**

#### **Levetiracetam Actavis 250 mg filmdragerade tabletter**

krospovidon

povidon

kolloidal kiseldioxid, vattenfri

magnesiumstearat

polyvinylalkohol delvis hydrolyserad

makrogol 4000

talk

titandioxid (E171)

#### **Levetiracetam Actavis 500 mg filmdragerade tabletter**

krospovidon

povidon

kolloidal kiseldioxid, vattenfri

magnesiumstearat

polyvinylalkohol delvis hydrolyserad

makrogol 4000

talk

titandioxid (E171)

järnoxidgul (E172)

indigokarmin (E132)

#### **Levetiracetam Actavis 750 mg filmdragerade tabletter**

krospovidon

povidon

kolloidal kiseldioxid, vattenfri  
magnesiumstearat  
polyvinylalkohol delvis hydrolyserad  
makrogol 4000  
talk  
titandioxid (E171)  
järnoxidgul (E172)  
indigokarmin (E132)

### **Levetiracetam Actavis 1 000 mg filmdragerade tabletter**

krospovidon  
povidon  
kolloidal kiseldioxid, vattenfri  
magnesiumstearat  
polyvinylalkohol delvis hydrolyserad  
makrogol 4000  
talk  
titandioxid (E171)

### **Blandbarhet**

Ej relevant.

### **Hållbarhet, förvaring och hantering**

#### **Hållbarhet**

3 år

#### **Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

#### **Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## Förpackningsinformation

*Filmdragerad tablett 250 mg oval, ljusblå, 13,6 x 6,4 mm märkt med "L" på ena sidan och "250" på den andra sidan*

100 styck burk, 326:85, F

50 styck blister, *tillhandahålls ej*

*Filmdragerad tablett 500 mg oval, gul, 17,1 x 8,1 mm märkt med "L" på ena sidan och "500" på den andra sidan*

100 styck burk, 495:17, F

200 styck burk, 959:93, F

*Filmdragerad tablett 750 mg oval, orange 19,0 x 9,3 mm märkt med "L" på ena sidan och "750" på den andra sidan*

100 styck burk, 755:94, F

*Filmdragerad tablett 1000 mg ovala, vita, 19,0 x 10,0 mm märkt med "L" på ena sidan och "1000" på andra sidan*

100 styck burk, 919:75, F

200 styck burk, 1764:36, F

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:

Filmdragerad tablett 250 mg

Filmdragerad tablett 500 mg

Filmdragerad tablett 750 mg

Filmdragerad tablett 1000 mg