

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam Stragen 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

Levetiracetam Stragen 10 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder 5 mg levetiracetam.

Hver 100 ml pose inneholder 500 mg levetiracetam.

Hver ml inneholder 10 mg levetiracetam.

Hver 100 ml pose inneholder 1000 mg levetiracetam.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Levetiracetam Stragen 5 mg/ml: Hver ml inneholder 3,50 mg natrium.

Levetiracetam Stragen 10 mg/ml: Hver ml inneholder 3,23 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs til lysegul væske,

pH: 5.3 – 6.0

Osmolaritet (mOsmol/kg): 270 - 330

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1. Indikasjoner

Levetiracetam Stragen er indisert som monoterapi ved behandling av partielle anfall med eller uten sekundær generalisering hos voksne og ungdom fra og med 16 år med nylig diagnostisert epilepsi.

Levetiracetam Stragen er indisert som tilleggsbehandling

- ved behandling av partielle anfall med eller uten sekundær generalisering hos voksne, ungdom og barn fra og med 4 år med epilepsi
- ved behandling av myoklone anfall hos voksne og ungdom fra og med 12 år med juvenil myoklon epilepsi
- ved behandling av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall hos voksne og ungdom fra og med 12 år med idiopatisk generalisert epilepsi

Levetiracetam Stragen er et alternativ for pasienter når oral administrering midlertidig ikke er mulig.

4.2. Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandling med Levetiracetam Stragen kan startes med enten intravenøs eller oral administrering. Overgang mellom oral og intravenøs administrering kan gjøres direkte uten titrering. Den totale daglige dosen og administreringshyppigheten bør vedlikeholdes.

Partielle epileptiske anfall

Den anbefalte doseringen for monoterapi (fra og med 16 år) og tilleggsbehandling er den samme, som skissert nedenfor.

Alle indikasjoner

Voksne (≥ 18 år) og ungdom (12 til 17 år) som veier 50 kg eller mer

Den terapeutiske startdosen er 500 mg to ganger daglig. Denne dosen kan gis fra første behandlingsdag. En lavere startdose på 250 mg to ganger daglig kan imidlertid gis basert på legens vurdering av reduksjon av anfall kontra potensielle bivirkninger. Denne kan økes til 500 mg to ganger daglig etter to uker.

Avhengig av klinisk effekt og tolerabilitet kan den daglige dosen økes til 1500 mg to ganger daglig. Endringer av dosen kan foretas ved økning eller reduksjon med 250 mg eller 500 mg to ganger daglig hver andre til fjerde uke.

Ungdom (12 til 17 år) som veier under 50 kg og barn fra og med 4 år

Legen bør forskrive den mest hensiktsmessige legemiddelformen, pakningen og styrken i henhold til vekt, alder og dose. Se avsnittet Pediatrisk populasjon for doseringssjusteringer basert på vekt.

Behandlingsvarighet

Det er ingen erfaring med intravenøs administrering av levetiracetam i mer enn 4 dager.

Seponering

Dersom behandlingen med levetiracetam må seponeres, anbefales en gradvis nedtrapping (f.eks.: Hos voksne og ungdom som veier mer enn 50 kg: reduksjon med 500 mg to ganger daglig hver andre til fjerde uke. Hos barn og ungdom som veier mindre enn 50 kg: dosereduksjon bør ikke overskride 10 mg/kg to ganger daglig annenhver uke).

Spesielle populasjoner

Eldre (65 år og eldre)

Justering av dosen anbefales hos eldre med nedsatt nyrefunksjon (se «Nedsatt nyrefunksjon» nedenfor).

Nedsatt nyrefunksjon

Døgndosen tilpasses individuelt til nyrefunksjonen.

For voksne pasienter henvises det til tabellen nedenfor, og dosen justeres som angitt. For å bruke denne doseringstabellen er det nødvendig å beregne pasientens kreatininclearance (CLcr) i ml/min. For voksne og ungdom som veier 50 kg eller mer, kan CLcr i ml/min beregnes ut fra serumkreatinin (mg/dl) ved hjelp av følgende formel:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{alder (år)}] \times \text{vekt (kg)}}{72 \times \text{serumkreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ for kvinner})$$

CLcr justeres deretter i henhold til kroppsoverflate (BSA) på følgende måte:

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

Dosejusteringer for voksne og ungdom som veier mer enn 50 kg, og som har nedsatt nyrefunksjon:

Gruppe	Kreatininclearance (ml/min/1,73 m ²)	Dose og hyppighet
Normal	≥ 80	500–1500 mg to ganger daglig
Mild	50-79	500–1000 mg to ganger daglig
Moderat	30-49	250–750 mg to ganger daglig
Alvorlig	< 30	250–500 mg to ganger daglig
Pasienter med terminal nyresykdom som gjennomgår dialyse ⁽¹⁾		500–1000 mg én gang daglig ⁽²⁾

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

⁽²⁾ Etter dialyse anbefales 250–500 mg som supplerende dose.

Hos barn med nedsatt nyrefunksjon justeres levetiracetamdosen på grunnlag av nyrefunksjonen, siden clearance av levetiracetam er knyttet til nyrefunksjonen. Denne anbefalingen er basert på en studie av voksne pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

For yngre ungdom og barn kan CLcr i ml/min/1,73 m² beregnes ut fra serumkreatinin (mg/dl) ved å bruke følgende formel (Schwartz-formelen):

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Høyde (cm)} \times \text{ks}}{\text{Serumkreatinin (mg/dl)}}$$

ks = 0,55 for barn opp til 13 år og for jenter i ungdomsalder; ks = 0,7 for gutter i ungdomsalder.

Dosejustering for barn og ungdom som veier mindre enn 50 kg, og som har nedsatt nyrefunksjon:

	Gruppe	Kreatinin- clearance (ml/min/1,73 m ²)	Dose og hyppighet Barn fra 4 år og ungdom som veier mindre enn 50 kg
5 mg/ml	Normal	≥ 80	10–30 mg/kg (2–6 ml/kg) to ganger daglig
10 mg/ml			10–30 mg/kg (1–3 ml/kg) to ganger daglig
15 mg/ml			10–30 mg/kg (0,66–2 ml/kg) to ganger daglig
5 mg/ml	Mild	50-79	10–20 mg/kg (2–4 ml/kg) to ganger daglig
10 mg/ml			10–20 mg/kg (1–2 ml/kg) to ganger daglig
15 mg/ml			10–20 mg/kg (0,66–1,33 ml/kg) to ganger daglig
5 mg/ml	Moderat	30-49	5–15 mg/kg (1–3 ml/kg) to ganger daglig
10 mg/ml			5–15 mg/kg (0,5–1,5 ml/kg) to ganger daglig
15 mg/ml			5–15 mg/kg (0,33–1 ml/kg) to ganger daglig
5 mg/ml	Alvorlig	< 30	5–10 mg/kg (1–2 ml/kg) to ganger daglig
10 mg/ml			5–10 mg/kg (0,5–1 ml/kg) to ganger daglig
15 mg/ml			5–10 mg/kg (0,33–0,66 ml/kg) to ganger daglig

5 mg/ml	Pasienter med terminal nyresykdom som gjennomgår dialyse		10–20 mg/kg (2–4 ml/kg) én gang daglig ^{(1) (2)}
10 mg/ml			10–20 mg/kg (1–2 ml/kg) én gang daglig ^{(1) (2)}
15 mg/ml			10–20 mg/kg (0,66–1,33 ml/kg) én gang daglig ^{(1) (2)}

⁽¹⁾ En støtdose på 15 mg/kg anbefales ved første behandlingsdag med levetiracetam.

⁽²⁾ Etter dialyse anbefales 5–10 mg/kg som supplerende dose.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon kan kreatininclearance underestimere nedsatt nyrefunksjon. En reduksjon av den daglige vedlikeholdsdosen på 50 % anbefales derfor når kreatininclearance er < 60 ml/min/1,73 m².

Pediatrisk populasjon

Legen bør forskrive den mest hensiktsmessige legemiddelformen, pakningen og styrken i henhold til alder, vekt og dose.

Monoterapi

Sikkerhet og effekt av behandling med levetiracetam som monoterapi hos barn og ungdom under 16 år har ikke blitt fastslått.

Det er ingen tilgjengelige data.

Ungdom (16 og 17 år) som veier 50 kg eller mer og som har partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering med nylig diagnostisert epilepsi

Se avsnittet ovenfor om *Voksne (≥ 18 år) og ungdom (12 til 17 år) som veier 50 kg eller mer.*

Tilleggsbehandling hos barn fra 4 til 11 år og ungdom (12 til 17 år) som veier mindre enn 50 kg

Den terapeutiske startdosen er 10 mg/kg to ganger daglig.

Avhengig av klinisk effekt og tolerabilitet kan dosen økes til 30 mg/kg to ganger daglig. Doseendringer må ikke overstige økninger eller reduksjoner på 10 mg/kg to ganger daglig annenhver uke. Den laveste dosen som gir effekt bør brukes for alle indikasjoner.

Dosen til barn som veier 50 kg eller mer, er den samme som til voksne for all indikasjoner.

Se avsnittet ovenfor om *Voksne (≥ 18 år) og ungdom (12 til 17 år) som veier 50 kg eller mer for alle indikasjoner.*

Doseanbefalinger for barn og ungdom:

Vekt	Startdose: 10 mg/kg to ganger daglig	Maksimal dose: 30 mg/kg to ganger daglig
15 kg ⁽¹⁾	150 mg to ganger daglig	450 mg to ganger daglig
20 kg ⁽¹⁾	200 mg to ganger daglig	600 mg to ganger daglig
25 kg	250 mg to ganger daglig	750 mg to ganger daglig
Fra 50 kg ⁽²⁾	500 mg to ganger daglig	1500 mg to ganger daglig

⁽¹⁾ Barn som veier 25 kg eller mindre, bør helst starte behandlingen med en mikstur.

⁽²⁾ Dosen til barn og ungdom som veier 50 kg eller mer, er den samme som til voksne.

Tilleggsbehandling hos spedbarn og barn under 4 år

Sikkerhet og effekt av levetiracetam hos spedbarn og barn under 4 år har ikke blitt fastslått.

For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Levetiracetam Stragen er bare til intravenøs bruk. Den klargjorte oppløsningen er bare til engangsbruk. Den trenger ikke å fortynnes ytterligere og bør administreres som en intravenøs infusjon i løpet av 15 minutter.

Obs! Konsentrasjonen er forskjellig fra andre levetiracetamholdige produkter til intravenøs bruk.

Legemiddel med partikler eller misfarging skal ikke brukes.

4.3. Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller andre pyrrolidonderivater eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt nyrefunksjon

Bruk av levetiracetam hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon kan kreve dosejusteringer. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon anbefales en vurdering av nyrefunksjonen før valg av dose (se pkt. 4.2).

Akutt nyreskade

Bruk av levetiracetam har i svært sjeldne tilfeller vært forbundet med akutt nyreskade, der tiden til det har oppstått har vært fra noen få dager til flere måneder.

Blodcelletelling

Sjeldne tilfeller av nedsatt blodcelletall (nøytropeni, agranulocytose, leukopeni, trombocytopeni og pancytopeni) er beskrevet i forbindelse med administrering av levetiracetam, vanligvis i begynnelsen av behandlingen. Fullstendig blodcelletelling anbefales hos pasienter som opplever betydelig svekkelse, feber, gjentatte infeksjoner eller koagulasjonsforstyrrelser (pkt. 4.8).

Selv mord

Selv mord, selvmordsforsøk, selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd er rapportert hos pasienter som behandles med antiepileptika (herunder levetiracetam). I en metaanalyse av randomiserte, placebokontrollerte studier med antiepileptika er det vist en liten økning i risikoen for selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent.

Pasienter bør derfor overvåkes for tegn på depresjon og/eller selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd, og nødvendig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å søke medisinsk hjelp dersom det oppstår tegn på depresjon og/eller selvmordstanker eller selvmordsrelatert atferd.

Unormal og aggressiv atferd

Levetiracetam kan forårsake psykotiske symptomer og atferdsforstyrrelser, inkludert irritabilitet og aggressivitet. Pasienter som behandles med levetiracetam bør overvåkes for utvikling av psykiatriske tegn som tyder på viktige endringer i sinnsstemning og/eller personlighet. Dersom det legges merke til slik atferd bør tilpasning av behandlingen eller gradvis seponering vurderes. Hvis seponering av behandlingen vurderes, se pkt. 4.2.

Forverring av anfall

Som med andre typer antiepileptiske legemidler kan levetiracetam i sjeldne tilfeller forverre anfallenes hyppighet eller alvorlighetsgrad. Denne paradoksale effekten ble stort sett rapportert i løpet av den første måneden etter oppstart av levetiracetam eller økning av dosen, og var reversibel ved seponering av legemidlet eller dosereduksjon. Pasientene bør rådes til å konsultere lege umiddelbart dersom epilepsien

forverres.

Mangel på effekt eller forverring av anfall har for eksempel blitt rapportert hos pasienter med epilepsi som er forbundet med mutasjoner i SCN8A (alfa-subenhet 8 i spenningsstyrte natriumkanaler).

Forlengelse av QT-intervall i elektrokardiogram

Sjeldne tilfeller av forlenget QT-intervall i EKG er observert under overvåking etter markedsføring.

Levetiracetam bør brukes med forsiktighet hos pasienter med forlenget QTc-intervall, hos pasienter som samtidig behandles med legemidler som påvirker QTc-intervallet og hos pasienter med relevant eksisterende hjertesykdom eller elektrolyttforstyrrelser.

Pediatrisk populasjon

Tilgjengelige data for barn viser ingen påvirkning på vekst og pubertet. Langsiktige effekter på læring, intelligens, vekst, endokrin funksjon, pubertet og fertilitet ved bruk hos barn er imidlertid ukjent.

Hjelpestoffer:

Levetiracetam Stragen 5 mg/ml inneholder 3,50 mg natrium per ml. Dette tilsvarer 17,5 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Levetiracetam Stragen 10 mg/ml inneholder 3,23 mg natrium per ml. Dette tilsvarer 16,15 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Antiepileptika

Data fra kliniske studier med voksne før markedsføring tyder på at levetiracetam ikke påvirker serumkonsentrasjonen av andre antiepileptika (fenytoin, karbamazepin, valproatsyre, fenobarbital, lamotrigin, gabapentin og primidon), og at disse antiepileptikaene ikke påvirker levetiracetams farmakokinetikk.

Som hos voksne er det ingen klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner hos barn som får opptil 60 mg/kg/dag av levetiracetam.

En retrospektiv vurdering av farmakokinetiske interaksjoner hos barn og ungdom med epilepsi (4–17 år) bekreftet at tilleggsbehandling med oral administrering av levetiracetam ikke påvirket steady state-serumkonsentrasjonene av samtidig administrert karbamazepin og valproat. Data antydte imidlertid en økning av levetiracetamclearance på 20 % hos barn som tar enzyminduserende antiepileptika. Dosejustering er ikke nødvendig.

Probenecid

Det er vist at probenecid (500 mg fire ganger daglig), en forbindelse som blokkerer den tubulære sekresjonen i nyrene, hemmer renal utskillelse av den primære metabolitten, men ikke av levetiracetam. Konsentrasjonen av denne metabolitten holder seg likevel lav.

Metotreksat

Det er rapportert at samtidig administrering av levetiracetam og metotreksat reduserer clearance av metotreksat, noe som fører til økt/forlenget konsentrasjon av metotreksat i blodet, til potensielt toksiske nivåer. Blodkonsentrasjonene av metotreksat og levetiracetam bør overvåkes nøye hos pasienter som får samtidig behandling med disse to legemidlene.

Orale antikonseptiva og andre farmakokinetiske interaksjoner

Levetiracetam 1000 mg daglig påvirket ikke farmakokinetikken til orale antikonseptiva (etinyløstradiol og levonorgestrel). Endokrine parametere (luteiniserende hormon og progesteron) ble ikke endret.

Levetiracetam 2000 mg daglig påvirket ikke farmakokinetikken til digoksin og warfarin. Protrombintider ble ikke endret. Samtidig inntak av digoksin, orale antikonseptiva og warfarin påvirket ikke levetiracetams

farmakokinetikk.

Alkohol

Det foreligger ingen data vedrørende interaksjon mellom levetiracetam og alkohol.

4.6. Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Råd fra spesialist bør gis til fertile kvinner. Behandling med levetiracetam bør revurderes når en kvinne planlegger å bli gravid. Som med alle antiepileptika, skal plutselig seponering av levetiracetam unngås, da dette kan føre til gjennombruddsanfall som kan få alvorlige konsekvenser for kvinnen og det ufødte barnet. Monoterapi bør foretrekkes så sant det er mulig, fordi behandling med flere antiepileptika kan være forbundet med høyere risiko for medfødte misdannelser enn monoterapi, avhengig av de aktuelle antiepileptika.

Graviditet

En stor mengde data innhentet etter markedsføring for kvinner som ble eksponert for levetiracetam monoterapi (flere enn 1800, og hos flere enn 1500 av disse skjedde eksponeringen i løpet av første trimester) tyder ikke på økt risiko for større medfødte misdannelser. Det er bare begrensede holdepunkter tilgjengelig vedrørende nevrologisk utvikling hos barn som har vært eksponert for monoterapi med Levetiracetam Stragen in utero. Aktuelle epidemiologiske studier (hos omkring 100 barn) viser imidlertid ikke økt risiko for nevrologiske utviklingsforstyrrelser eller -forsinkelser. Levetiracetam kan brukes under graviditet, hvis det etter nøye vurdering er ansett for å være klinisk nødvendig. I et slikt tilfelle anbefales den laveste effektive dosen.

Fysiologiske forandringer under svangerskapet kan påvirke konsentrasjonen av levetiracetam. Det er observert nedsatt plasmakonsentrasjon av levetiracetam under graviditet. Denne reduksjonen er mer uttalt under tredje trimester (inntil 60 % av utgangskonsentrasjon før graviditet). Gravide kvinner som behandles med levetiracetam må sikres riktig klinisk behandling.

Amming

Levetiracetam skilles ut i morsmelk hos mennesker. Amming anbefales derfor ikke. Dersom det er behov for levetiracetambehandling under amming, bør imidlertid nytte/risiko av behandlingen vurderes opp mot betydningen av amming.

Fertilitet

Det ble ikke sett noen påvirkning på fertilitet i dyrestudier (se pkt. 5.3). Det finnes ingen kliniske data, og potensiell risiko for mennesker er ukjent.

4.7. Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Den individuelle følsomheten varierer, og noen pasienter kan derfor oppleve søvnighet eller andre symptomer relatert til sentralnervesystemet, spesielt i begynnelsen av behandlingen eller etter doseøkning. Forsiktighet anbefales derfor hos disse pasientene ved utføring av krevende oppgaver, f.eks. bilkjøring eller betjening av maskiner. Pasienter bør ikke kjøre eller bruke maskiner før det er fastslått at evnen til å utføre slike aktiviteter ikke blir påvirket.

4.8. Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkningsprofilen som er presentert nedenfor, er basert på analysen av sammenslåtte data fra placebokontrollerte kliniske studier for alle indikasjoner som er undersøkt, med totalt 3416 pasienter som ble behandlet med levetiracetam. Disse dataene er supplert med data fra bruk av levetiracetam i

tilsvarende åpne, forlengede studier, i tillegg til erfaring etter markedsføring. De hyppigst rapporterte bivirkningene var nasofaryngitt, somnolens, hodepine, fatigasjon og svimmelhet. Sikkerhetsprofilen for levetiracetam er generelt lik for ulike aldersgrupper (voksne og pediatriske pasienter) og for de ulike godkjente epilepsiindikasjonene. Siden det er begrenset informasjon om intravenøs bruk av levetiracetam, og siden orale og intravenøse formuleringer er bioekvivalente, er sikkerhetsinformasjonen for intravenøs bruk av levetiracetam basert på oral bruk av levetiracetam.

Bivirkninger i tabellform

Bivirkninger rapportert i kliniske studier (voksne, ungdom, barn og spedbarn > 1 måned) og fra erfaring etter markedsføring er vist i tabellen nedenfor, etter organklasser og frekvens. Bivirkningene er presentert etter synkende alvorlighetsgrad, og frekvensen er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\,000$).

<u>MedDRA SOC</u>	<u>Hyppighetskategori</u>				
	<u>Svært vanlige</u>	<u>Vanlige</u>	<u>Mindre vanlige</u>	<u>Sjeldne</u>	<u>Svært sjeldne</u>
<u>Infeksiøse og parasittære sykdommer</u>	Nasofaryngitt			Infeksjon	
<u>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</u>			Trombocytopeni, leukopeni	Pancytopeni nøytropeni Agranulocytose	
<u>Forstyrrelser i immunsystemet</u>				Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) ⁽¹⁾ Overfølsomhet (inkludert angioødem og anafylaksi)	
<u>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</u>		Anoreksi	Vekttap, vektøkning	Hyponatremi	

<u>Psykiatriske lidelser</u>		Depresjon, fiendtlighet/aggresjon, angst, søvnløshet, nervøsitet/irritabilitet	Selvmoordsforsøk, selvmordstanker, psykotisk lidelse, unormal atferd, hallusinasjoner, sinneløshet, forvirringstilstand, panikkanfall, emosjonell labilitet / humørsvingninger, agitasjon	Gjennomført selvmord, personlighetsforstyrrelse, unormal tankegang, delirium	Tvangslidelse ⁽²⁾
<u>Nevrologiske sykdommer</u>	Somnolens, hodepine	Krampe, balanseforstyrrelse, svimmelhet, letargi, tremor	Amnesi, svekket hukommelse, unormal koordinasjon/ataksi, parestesi, konsentrasjonssvikt	Choreoathetosis, dyskinesi, hyperkinesi, forstyrrelser i gange, encefalopati, forverring av anfall, malignt nevroleptikasyndrom ⁽³⁾	
<u>Øyesykdommer</u>			Diplopi, uklart syn		
<u>Sykdommer i øre og labyrint</u>		Vertigo			
<u>Hjertesykdommer</u>				<u>Forlenget QT i elektrokardiogram</u>	
<u>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</u>		Hoste			
<u>Gastrointestinale sykdommer</u>		Buksmerter, diaré, dyspepsi, oppkast, kvalme		Pankreatitt	
<u>Sykdommer i lever og galleveier</u>			Unormale leverfunksjonstester	Leversvikt, hepatitt	

<u>Sykdommer i nyre og urinveier</u>				Akutt nyreskade	
<u>Hud- og underhudssykdommer</u>		Utslett	Alopesi, eksem, kløe,	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme	
<u>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</u>			Muskelsvakhet, myalgi	Rabdomyolyse og økt kreatinfosfokinase i blodet ⁽³⁾	
<u>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</u>		Asteni/fatigasjon			
<u>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</u>			Skade		

⁽¹⁾ Se Beskrivelse av utvalgte bivirkninger.

⁽²⁾ Svært sjeldne tilfeller av utvikling av tvangslidelser (OCD) hos pasienter med underliggende historikk med OCD eller psykiatrisk sykdom er sett etter markedsføring

⁽³⁾Prevalensen er signifikant høyere hos japanske pasienter enn hos ikke-japanske pasienter.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Overfølsomhetsreaksjoner som omfatter flere organer

Overfølsomhetsreaksjoner som omfatter flere organer (også kjent som legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer, DRESS) er i sjeldne tilfeller rapportert hos pasienter behandlet med levetiracetam. Kliniske manifestasjoner kan utvikles 2 - 8 uker etter oppstart av behandling. Disse reaksjonene arter seg forskjellig, men feber, utslett, ansiktsødem, lymfadenopati og/eller hematologiske abnormiteter er vanligvis tilstede og kan være forbundet med at forskjellige organsystemer er involvert, som oftest leveren. Hvis overfølsomhetsreaksjon som omfatter flere organer mistenkes, bør levetiracetam seponeres.

Risikoen for anoreksi er høyere når topiramat gis samtidig med levetiracetam.

I flere tilfeller av alopesi ble det sett bedring når levetiracetam ble seponert.

Beinmargssuppresjon ble funnet i noen av tilfellene av pancytopeni.

Tilfeller av encefalopati oppsto vanligvis i begynnelsen av behandlingen (fra få dager til noen

få måneder) og var reversibel etter seponering av behandling.

Pediatrisk populasjon

Hos pasienter i alderen 1 måned opp til 4 år har totalt 190 pasienter fått behandling med levetiracetam i placebokontrollerte og åpne, forlengede studier. Seksti (60) av disse pasientene ble behandlet med levetiracetam i placebokontrollerte studier. Hos pasienter i alderen 4–16 år har totalt 645 pasienter fått behandling med levetiracetam i placebokontrollerte og åpne, forlengede studier.

233 av disse pasientene ble behandlet med levetiracetam i placebokontrollerte studier. I begge disse aldersgruppene av barn er data supplert med erfaring fra bruk av levetiracetam etter markedsføring.

I tillegg er 101 spedbarn yngre enn 12 måneder eksponert i en sikkerhetsstudie etter markedsføring. Det er ikke gjort noen nye funn vedrørende sikkerheten av levetiracetam hos spedbarn yngre enn 12 måneder med epilepsi.

Bivirkningsprofilen for levetiracetam er generelt lik for de ulike aldersgruppene og for de ulike godkjente epilepsiindikasjonene. Sikkerhetsresultatene for pediatriske pasienter i placebokontrollerte kliniske studier var i samsvar med sikkerhetsprofilen for levetiracetam hos voksne, bortsett fra bivirkninger knyttet til atferd og psykiatiske lidelser, som forekom hyppigere hos barn enn hos voksne. Hos barn og ungdom i alderen 4–16 år ble oppkast (svært vanlig, 11,2 %), agitasjon (vanlig, 3,4 %), humørsvingninger (vanlig, 2,1 %), emosjonell labilitet (vanlig, 1,7 %), aggresjon (vanlig, 8,2 %), unormal atferd (vanlig, 5,6 %), og letargi (vanlig, 3,9 %) hyppigere rapportert enn i andre aldersgrupper eller for den samlede sikkerhetsprofilen. Hos spedbarn og barn i alderen 1 måned opp til 4 år ble irritabilitet (svært vanlig, 11,7 %) og unormal koordinasjon (vanlig, 3,3 %) hyppigere rapportert enn i andre aldersgrupper eller for den samlede sikkerhetsprofilen.

I en dobbeltblind, placebokontrollert sikkerhetsstudie med barn med en «non-inferiority»-metode ble kognitive og nevropsykologiske effekter av levetiracetam undersøkt hos barn i alderen 4–16 år med partielle anfall. Det ble konkludert med at levetiracetam ikke var forskjellig («non-inferior») fra placebo med hensyn til endring i score fra baseline for Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite i per-protokoll-populasjonen. Resultater knyttet til atferd og emosjonell funksjon tydet på en forverring av aggressiv atferd hos pasienter som ble behandlet med levetiracetam, målt på en standardisert og systematisk måte ved bruk av et validert verktøy (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist).

Deltagere som fikk levetiracetam i den langvarige, åpne oppfølgingsstudien, opplevde imidlertid i gjennomsnitt ingen forverring av atferd og emosjonell funksjon, nærmere bestemt var mål på aggressiv atferd ikke forverret fra baseline.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9. Overdosering

Symptomer

Somnolens, agitasjon, aggresjon, nedsatt bevissthetsnivå, nedsatt respirasjon og koma ble observert ved overdosering med levetiracetam.

Behandling av overdosering

Det finnes ikke noe spesifikt antidot for levetiracetam. Behandling ved overdosering er symptomatisk og kan omfatte hemodialyse. Effektiviteten ved dialyseekstraksjon er 60 % for levetiracetam og 74 % for den primære metabolitten.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiske egenskaper

Farmakodynamisk gruppe: antiepileptika, diverse antiepileptika, ATC-kode: N03AX14.

Virkestoffet, levetiracetam, er et pyrrolidonderivat (S-enantiomer av α -etyl-2-okso-1-pyrrolidinacetamid) og er kjemisk sett ikke beslektet med virkestoffer med antiepileptisk effekt.

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen for levetiracetam er ennå ikke helt klarlagt. *In vitro*- og *in vivo*-studier tyder på at levetiracetam ikke endrer cellens basale egenskaper og normale nevrotransmisjon.

In vitro-studier viser at levetiracetam påvirker intranevronele Ca^{2+} -nivåer ved delvis hemming av N-type Ca^{2+} -strømmer og ved redusert frisetting av Ca^{2+} fra intranevronele lagre. I tillegg vil det delvis reversere reduksjonen i GABA- og glysinstyrte strømmer induert av sink og β -karboliner. Videre er det vist i *in vitro*-studier at levetiracetam bindes til et spesifikt sted i hjernevev hos gnagere. Dette bindingsstedet er det synaptiske vesikkelprotein 2A, som antas å være involvert i vesikkelfusjon og eksocytose av nevrotransmittere. I en audiogen epilepsimodell hos mus viser levetiracetam og beslektede analoger en rangordnet affinitet for binding til det synaptiske vesikkelprotein 2A som korrelerer med potensen av deres antiepileptiske beskyttelse. Dette funnet antyder at interaksjonen mellom levetiracetam og det synaptiske vesikkelprotein 2A ser ut til å medvirke til legemidlets antiepileptiske virkningsmekanisme.

Farmakodynamiske effekter

Levetiracetam induserer beskyttelse i en lang rekke dyremodeller med partielle og primære generaliserte anfall uten å ha en pro-konvulsiv virkning. Den primære metabolitten er inaktiv. Hos mennesker har virkningen ved tilstander med både partiell og generalisert epilepsi (epileptiform utladning/fotoparoksysmal respons) bekreftet den bredspektrede farmakologiske profilen til levetiracetam.

Klinisk effekt og sikkerhet

Tilleggsbehandling ved behandling av partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering hos voksne, ungdom og barn fra og med 4 år.

Hos voksne ble effekten av levetiracetam vist i 3 dobbeltblinde, placebokontrollerte studier med 1000 mg, 2000 mg eller 3000 mg/dag fordelt på 2 doser, med en behandlingsvarighet på opptil 18 uker. I en samleanalyse ble hyppigheten av anfall av partiell type per uke redusert med 50 % eller mer fra baseline ved stabil dosering (12/14 uker) hos 27,7 %, 31,6 % og 41,3 % av pasientene som fikk henholdsvis 1000, 2000 eller 3000 mg levetiracetam, og hos 12,6 % av pasientene som fikk placebo.

Pediatrisk populasjon

Hos pediatriske pasienter (4–16 år) ble effekten av levetiracetam vist i en dobbeltblind, placebokontrollert studie med 198 pasienter, som hadde en behandlingsvarighet på 14 uker. I denne studien fikk pasientene levetiracetam som en fast dose på 60 mg/kg/dag (dosering to ganger daglig). Frekvensen av anfall av partiell type per uke ble redusert med 50 % eller mer fra baseline hos 44,6 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam, og 19,6 % av pasientene som fikk placebo. Med fortsatt langtidsbehandling var 11,4 % av pasientene uten anfall i minst 6 måneder, og 7,2 % var uten anfall i minst 1 år.

35 spedbarn yngre enn 1 år med partielle epileptiske anfall er eksponert i placebokontrollerte kliniske studier der bare 13 var under 6 måneder.

Monoterapi ved behandling av pasienter fra og med 16 år med nylig diagnostisert partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering.

Effekten av levetiracetam som monoterapi ble vist i en dobbeltblind, parallellgruppe-, ekvivalensstudie av en karbamazepinformulering med kontrollert frisetting (CR) hos 576 pasienter på 16 år eller eldre med nylig diagnostisert epilepsi. Pasientene måtte ha uprovoserte partielle anfall eller bare generaliserte tonisk-kloniske anfall. Pasientene ble randomisert til karbamazepin CR 400–1200 mg/dag eller levetiracetam 1000–3000 mg/dag, og varigheten av behandlingen var på opp til 121 uker avhengig av responsen. Seks måneder uten anfall ble oppnådd hos 73,0 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam, og 72,8 % av pasientene som ble behandlet med karbamazepin CR. Den justerte absolutte forskjellen mellom behandlingene var 0,2 % (95 % KI: -7,8 8,2). Mer enn halvparten av pasientene var uten anfall etter 12 måneder (56,6 % og 58,5 % av pasientene for henholdsvis levetiracetam og karbamazepin CR).

I en studie som gjenspeilet klinisk praksis, kunne samtidig bruk av antiepileptika seponeres hos et begrenset antall pasienter som responderte på tilleggsbehandling med levetiracetam (36 av 69 voksne pasienter).

Tilleggsbehandling ved behandling av myoklone anfall hos voksne og ungdom fra og med 12 år med juvenil myoklon epilepsi.

Effekten av levetiracetam ble vist i en dobbeltblind, placebokontrollert studie over 16 uker hos pasienter på 12 år eller eldre med idiopatisk generalisert epilepsi med myoklone anfall i ulike syndromer. De fleste av pasientene hadde juvenil myoklon epilepsi.

I denne studien ble levetiracetamdosen på 3000 mg/dag fordelt på 2 doser.

Antall dager med myoklone anfall per uke ble redusert med minst 50 % hos 58,3 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam, og 23,3 % av pasientene som fikk placebo. Med fortsatt langvarig behandling var 28,6 % av pasientene uten myoklone anfall i minst 6 måneder, og 21,0 % var uten myoklone anfall i minst 1 år.

Tilleggsbehandling ved behandling av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall hos voksne og ungdom fra og med 12 år med idiopatisk generalisert epilepsi.

Effekten av levetiracetam ble vist i en dobbeltblind placebokontrollert studie over 24 uker hos en pasientgruppe bestående av voksne, ungdom og et begrenset antall barn med idiopatisk generalisert epilepsi med primære generaliserte tonisk-kloniske anfall i ulike syndromer (juvenil myoklon epilepsi, juvenil absense-epilepsi, absense-epilepsi i barnealder, eller epilepsi med Grand Mal-anfall ved oppvåkning). I denne studien var dosen med levetiracetam 3000 mg/dag for voksne og ungdom eller 60 mg/kg/dag for barn fordelt på 2 doser.

Hyppigheten av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall per uke ble redusert med 50 % eller mer hos 72,2 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam, og 45,2 % av pasientene som fikk placebo. Med fortsatt langvarig behandling var 47,4 % av pasientene uten tonisk-kloniske anfall i minst 6 måneder, og 31,5 % var uten tonisk-kloniske anfall i minst 1 år.

5.2. Farmakokinetiske egenskaper

Den farmakokinetiske profilen er basert på oral administrering. En enkelt dose på 1500 mg levetiracetam fortynnet i 100 ml kompatibelt fortynningsmiddel og infundert intravenøst i løpet av 15 minutter er bioekvivalent med oral administrering av 1500 mg levetiracetam gitt som tre 500 mg tabletter.

Intravenøs administrering av doser på opp til 4000 mg fortynnet i 100 ml 9 mg/ml natriumklorid infundert i løpet av 15 minutter og doser på opp til 2500 mg fortynnet i 100 ml 9 mg/ml natriumklorid infundert i løpet av 5 minutter ble evaluert. Den farmakokinetiske profilen og sikkerhetsprofilen viste ingen sikkerhetsproblemer.

Levetiracetam er en lett oppløselig og permeabel forbindelse. Den farmakokinetiske profilen er lineær med liten variasjon hos det enkelte individ og mellom individer. Det vises ingen endringer i clearance etter

gjentatt dosering. Den tidsuavhengige farmakokinetiske profilen for levetiracetam ble også bekreftet ved intravenøs infusjon av 1500 mg i fire dager med dosering to ganger daglig. Det er ikke holdepunkter for noen relevant kjønns-, rase- eller døgnvariasjon. Den farmakokinetiske profilen er sammenlignbar hos friske frivillige forsøkspersoner og hos pasienter med epilepsi.

Voksne og ungdom

Distribusjon

Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) observert hos 17 personer etter én enkelt intravenøs dose på 1500 mg infundert i løpet av 15 minutter var 51 ± 19 µg/ml (aritmetisk gjennomsnitt $\pm$ standardavvik).

Det foreligger ikke data om fordeling til vev hos mennesker.

Verken levetiracetam eller hovedmetabolitten bindes signifikant til plasmaproteiner (< 10 %).

Fordelingsvolumet for levetiracetam er ca. 0,5 til 0,7 l/kg, en verdi som ligger nær det totale volumet av kroppsvæske.

Biotransformasjon

Levetiracetam metaboliseres ikke i uttalt grad hos mennesker. Den viktigste metabolismeveien (24 % av dosen) er enzymatisk hydrolyse av acetamidgruppen. Dannelse av den primære metabolitten, ucb L057, er ikke avhengig av hepatiske cytokrom P450-isoformer. Hydrolyse av acetamidgruppen var målbar i en lang rekke vev, herunder blodceller. Metabolitten ucb L057 er farmakologisk inaktiv.

To mindre metabolitter ble også identifisert. Én ble dannet ved hydroksylering av pyrrolidonringen (1,6 % av dosen), den andre gjennom åpning av pyrrolidonringen (0,9 % av dosen). Andre uidentifiserte komponenter utgjorde kun 0,6 % av dosen.

Det ble ikke påvist enantiomer omdannelse *In vivo* verken av levetiracetam eller den primære metabolitten.

In vitro er det vist at levetiracetam og dets primære metabolitt ikke hemmer de viktigste cytokrom P450-isoformene (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 1A2) i human lever, glukuronyltransferase (UGT1A1 og UGT1A6) og epoksidhydroksylaseaktivitet. Levetiracetam påvirker dessuten ikke *in vitro*-glukuronidering av valproinsyre.

Levetiracetam hadde liten eller ingen effekt på CYP1A2, SULT1E1 eller UGT1A1 i humane hepatocytter i kultur. Levetiracetam forårsaket en svak induksjon av CYP2B6 og CYP3A4. *In vitro*-data og *in vivo*-data vedrørende interaksjoner med orale antikonseptiva, digoksin og warfarin tyder på at det ikke kan forventes noen signifikant enzyminduksjon *in vivo*. Interaksjon mellom Levetiracetam Stragen og andre legemidler er derfor ikke sannsynlig.

Eliminasjon

Halveringstiden i plasma for levetiracetam hos voksne er 7 ± 1 timer og påvirkes verken av dose, administrasjonsmåte eller gjentatt dosering. Totalclearance var gjennomsnittlig 0,96 ml/min/kg.

Utskillelse skjer primært via urin. Dette utgjør gjennomsnittlig 95 % av dosen (ca. 93 % av dosen ble utskilt innen 48 timer). Eliminering *via* fæces utgjør bare 0,3 % av dosen.

Kumulativ urinveisutskillelse av levetiracetam og dets primære metabolitt i løpet av de første 48 timene utgjør henholdsvis 66 % og 24 % av dosen.

Renal clearance av levetiracetam og ucb L057 er henholdsvis 0,6 og 4,2 ml/min/kg, noe som tyder på at levetiracetam utskilles ved glomerulær filtrasjon og etterfølgende tubulær reabsorpsjon, og at den primære metabolitten også skilles ut ved aktiv tubulær sekresjon i tillegg til glomerulær filtrasjon. Elimineringen av levetiracetam er korrelert til kreatininclearance.

Eldre

Hos eldre øker halveringstiden med ca. 40 % (10–11 timer). Dette er relatert til nedsatt nyrefunksjon i denne populasjonen (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Tilsynelatende totalclearance av både levetiracetam og dets primære metabolitt er korrelert til kreatininclearance. Det anbefales derfor å justere den daglige vedlikeholdsdosen av Levetiracetam Stragen hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon basert på kreatininclearance (se pkt. 4.2).

Hos voksne pasienter med anurisk terminal nyresykdom var halveringstiden mellom og innenfor dialyseperiodene henholdsvis ca. 25 og 3,1 timer.

Den fraksjonelle elimineringen av levetiracetam var 51 % under et karakteristisk 4-timers dialyseforløp.

Nedsatt leverfunksjon

Hos personer med mild og moderat nedsatt leverfunksjon var det ingen relevant endring i clearance av levetiracetam. Hos de fleste personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon var clearance av levetiracetam redusert med mer enn 50 % på grunn av samtidig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

Barn (4–12 år)

Farmakokinetikken hos barn er ikke undersøkt etter intravenøs administrering. Basert på de farmakokinetiske egenskapene til levetiracetam, farmakokinetikken hos voksne etter intravenøs administrering og farmakokinetikken hos barn etter oral administrasjon forventes det imidlertid at eksponeringen (AUC) for levetiracetam er identisk hos barn mellom 4 og 12 år etter intravenøs og oral administrering.

Etter inntak av én enkelt oral dose (20 mg/kg) til barn med epilepsi (6–12 år) var halveringstiden for levetiracetam 6,0 timer. Tilsynelatende clearance justert for kroppsvekt var ca. 30 % høyere enn hos voksne med epilepsi.

Etter gjentatt oral dosering (20–60 mg/kg/dag) til barn med epilepsi (4–12 år), ble levetiracetam raskt absorbert. Maksimale plasmakonsentrasjoner ble observert 0,5 til 1,0 timer etter dosering. Det ble sett at maksimal plasmakonsentrasjon og AUC økte lineært og proporsjonalt med dosen.

Eliminasjonshalveringstiden var ca. 5 timer. Tilsynelatende totalclearance var 1,1 ml/min/kg.

5.3. Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet og karsinogent potensial.

Bivirkninger som ikke var observert i kliniske studier, men som er sett hos rotter og i mindre utstrekning hos mus ved eksponeringsnivåer som tilsvarer eksponeringsnivået hos mennesker og som var av mulig klinisk betydning, var leverendringer som tyder på en adaptiv respons så som vektøkning og centrilobulær hypertrofi, fettinfiltrasjon og forhøyede leverenzymmer i plasma.

Det ble ikke sett noen uønskede effekter på fertilitet eller reproduksjonsevne hos hann- eller hunnrotter ved doser på opp til 1800 mg/kg/dag (6 ganger maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m² eller eksponering) hos foreldre eller F1-generasjonen.

To studier av embryoføtal utvikling ble utført hos rotter med doser på 400, 1200 og 3600 mg/kg/dag. Ved 3600 mg/kg/dag ble det i kun én av de to studiene sett en lett reduksjon i fostervekt som var forbundet med en marginal økning i skjelettendringer/mindre anomalier. Det var ingen effekt på embryomortalitet og ingen økt insidens av misdannelser. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) var 3600 mg/kg/dag for direkte hunnrotter (12 ganger maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m²) og 1200 mg/kg/dag for fostrene.

Fire studier av embryoføtal utvikling ble utført hos kaniner med dosene 200, 600, 800, 1200 og 1800 mg/kg/dag. Ved dosenivået 1800 mg/kg/dag ble det indusert en markert toksisitet hos mordyrene og

en reduksjon i fostervekt som var forbundet med økt insidens av foster med kardiovaskulære anomalier/skjelettanomalier. NOAEL var < 200 mg/kg/dag for morydyrene og 200 mg/kg/dag for fostrene (tilsvarende maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m²). En studie av peri- og postnatal utvikling ble utført hos rotter med levetiracetamdoser på 70, 350 og 1800 mg/kg/dag. NOAEL var ≥ 1800 mg/kg/dag for F0-hunnene og for overlevelse, vekst og utvikling for F1-avkommet opp til ablaktasjon (6 ganger maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m²).

I neonatale og juvenile dyrestudier med rotter og hunder ble det ikke sett bivirkninger i noen av standardendepunktene for utvikling og modning ved doser opp til 1800 mg/kg/dag (6–17 ganger maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m²).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1. Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumacetattrihydrat
Natriumklorid
Iseddik
Vann til injeksjonsvæsker

6.2. Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler.

6.3. Holdbarhet

3 år.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstid under bruk og oppbevaringsforhold før bruk. Dette er vanligvis ikke mer enn 24 timer ved 2–8 °C.

6.4. Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5. Emballasje (type og innhold)

100 ml pose med to porter og aluminiumsovertrekk.

Posen er fremstilt av flerlagsfilm av polyolefin og utstyrt med to administreringsslangeporter: en injeksjonsport og en avrivbar port med lukkehet.

Slangeportene er fremstilt av PP/EVA-materiale.
Pakningsstørrelse: 10 poser/eske

6.6. Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Dette legemidlet er bare til engangsbruk. Ikke anvendt oppløsning skal kastes.

Ikke anvendt legemiddel eller avfall bør destrueres i samsvar med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Stragen Nordic A/S
Industrivej 24F,
DK-3550 Slangerup
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

5 mg/ml: 12-9264
10 mg/ml: 12-9265

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. januar 2014
Dato for siste fornyelse: 19. november 2018

10. OPPDATERINGSDATO

26.03.2025