

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam Accord 250 mg filmovertrukne tabletter.  
Levetiracetam Accord 500 mg filmovertrukne tabletter.  
Levetiracetam Accord 750 mg filmovertrukne tabletter.  
Levetiracetam Accord 1000 mg filmovertrukne tabletter.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Levetiracetam Accord 250 mg filmovertrukne tabletter.  
Hver filmovertrukken tablet indeholder 250 mg levetiracetam.

Levetiracetam Accord 500 mg filmovertrukne tabletter.  
Hver filmovertrukken tablet indeholder 500 mg levetiracetam.

Levetiracetam Accord 750 mg filmovertrukne tabletter.  
Hver filmovertrukken tablet indeholder 750 mg levetiracetam.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på  
Hver filmovertrukne tablet indeholder 0,013 mg Sunset Yellow FCF (E110).

Levetiracetam Accord 1000 mg filmovertrukne tabletter.  
Hver filmovertrukken tablet indeholder 1000 mg levetiracetam.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Tabletten kan deles i to lige store dele.

Levetiracetam Accord 250 mg filmovertrukne tabletter  
Hvid til offwhite, oval, bikonveks, præget 'L 64' og med delekærv på den ene side, jævn på den anden side.

Levetiracetam Accord 500 mg filmovertrukne tabletter  
Gul, oval, bikonveks, præget 'L 65' og med delekærv på den ene side, jævn på den anden side.

Levetiracetam Accord 750 mg filmovertrukne tabletter  
Lyserrød, oval, bikonveks, præget 'L 66' og med delekærv på den ene side, jævn på den anden side.

Levetiracetam Accord 1000 mg filmovertrukne tabletter  
Hvid til offwhite, oval, bikonveks, præget 'L 67' og med delekærv på den ene side, jævn på den anden side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

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

Indikationen for Levetiracetam er tillægsbehandling

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

## 4.2 Dosering og administration

### Dosering

#### *Partielt udløste anfald*

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

#### *Alle indikationer*

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

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

Afhængigt af klinisk effekt og tolerabilitet kan den daglige dosis øges til 1500 mg to gange dagligt. Dosisændring kan gennemføres med en dosisøgning eller -reduktion på 250 eller 500 mg to gange dagligt hver anden til fjerde uge.

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

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

### Seponering

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

### Særlige populationer

*Ældre (65 år og derover)*

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

*Nedsat nyrefunktion*

Den daglige dosis skal justeres individuelt i forhold til nyrefunktion.

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

$$[140 - \text{alder (år)}] \times \text{vægt (kg)}$$

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{\text{CLcr (ml/min)}}{72 \times \text{serum-kreatinin (mg/dl)}} \times 0,85 \text{ for kvinder}$$

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

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

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

Nyrefunktion	Kreatininclearance (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dosis og hyppighed
Normal	≥ 80	500 til 1500 mg to gange dagligt
Let nedsat	50-79	500 til 1000 mg to gange dagligt
Moderat nedsat	30-49	250 til 750 mg to gange dagligt
Svært nedsat	< 30	250 til 500 mg to gange dagligt
Patienter i slutstadiet af nyresygdom, som er i dialyse <sup>(1)</sup>	-	500 til 1000 mg en gang dagligt <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> En 750 mg støddosis anbefales på første behandlingsdag med levetiracetam.

<sup>(2)</sup> Efter dialyse anbefales 250 mg til 500 mg som supplerende dosis.

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

CLcr i ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kan hos unge teenagere, børn og spædbørn beregnes ud fra serum-kreatinin (mg/dl) ved at anvende følgende formel (Schwartz formel):

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### *Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Hos patienter med svært nedsat leverfunktion kan kreatininclearance underestimere nyreinsufficiensen.

Derfor anbefales en reduktion på 50 % af den daglige vedligeholdelsesdosis, når kreatininclearance er <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Pædiatrisk population

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

Tabletformuleringen er ikke egnet til brug hos spædbørn og børn under 6 år.

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

### Monoterapi

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

Der foreligger ingen data.

*Unge (16 og 17 år), som vejer 50 kg eller mere, og som for nyligt har fået stillet diagnosen epilepsi med partielt udløste anfald med eller uden sekundær generalisering.*

*Se ovenstående afsnit om voksne ( $\geq 18$  år) og unge (12 til 17 år), som vejer 50 kg eller mere.*

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

Levetiracetam oral opløsning bør foretrækkes til spædbørn og børn under 6 år.

For børn, der er 6 år og ældre, bør Levetiracetam oral opløsning anvendes ved doser under 250 mg, for doser, som ikke er delelig med 250 mg, når anbefalet dosis ikke kan opnås ved at tage flere tabletter og til patienter, som ikke er i stand til at synke tabletter.

Den laveste effektive dosis bør anvendes til alle indikationer. Den initiale dosis for et barn eller en ung på 25 kg bør være 250 mg to gange dagligt med en maksimal dosis på 750 mg to gange dagligt.

Dosis til børn, som vejer 50 kg eller mere, er den samme som til voksne for alle indikationer. Se ovenstående afsnit om voksne ( $\geq 18$  år) og unge (12 til 17 år), som vejer 50 kg eller mere, for alle indikationer

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

Til spædbørn skal den orale opløsning bruges.

#### Administration

De filmovertrukne tabletter skal indtages oralt, synkes med tilstrækkelig væske og kan tages sammen med eller uafhængigt af et måltid. Den bitre smag af levetiracetam kan opleves efter oralt indtag. Den daglige dosis fordeles på to lige store doser.

#### **4.3 Kontraindikationer**

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

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

##### Nedsat nyrefunktion

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

##### Akut nyreskade

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

##### Blodtælling

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

##### Selv mord

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

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

#### Unormal og aggressiv adfærd

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

#### Forværring af krampeanfald

Som med andre typer af antiepileptika, kan levetiracetam i sjældne tilfælde forværre krampeanfaldshyppighed eller -sværhedsgrad. Denne paradoksale effekt blev overvejende rapporteret inden for den første måned efter påbegyndelse af behandling med levetiracetam eller dosisoptrapning, og var reversibel ved seponering af lægemidlet eller dosisreduktion. Patienterne bør rådes til at konsultere deres læge øjeblikkeligt i tilfælde af forværring af epilepsi. Manglende virkning eller forværring af anfald er for eksempel blevet rapporteret hos patienter med epilepsi forbundet med mutationer i den spændingsstyrede natriumkanal alfa-subunit 8 (SCN8A).

#### Forlænget QT-interval på elektrokardiogram

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

#### Pædiatrisk population

Tabletformuleringen er ikke egnet til brug hos spædbørn og børn under 6 år.

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

#### Hjælpestoffer

Levetiracetam Accord 750 mg filmovertrukne tabletter indeholder Sunset Yellow (E110), der kan forårsage allergiske reaktioner.

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

#### Antiepileptika

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

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

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

### Probenecid

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

### Methotrexat

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

### Orale kontraceptiva og andre farmakokinetiske interaktioner

Levetiracetam 1000 mg dagligt påvirker ikke farmakokinetikken af orale kontraceptiva (ethinylestradiol og levonorgestrel); endokrine parametre (luteiniserende hormon og progesteron) blev ikke ændret. Levetiracetam 2000 mg dagligt påvirkede ikke farmakokinetikken af digoxin og warfarin; protrombin-tider blev ikke ændret. Samtidig indtagelse af digoxin, orale kontraceptiva og warfarin påvirkede ikke levetiracetams farmakokinetik.

### Laksantia

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

### Mad og alkohol

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

Der foreligger ingen data vedrørende interaktion mellem levetiracetam og alkohol.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Kvinder i den fertile alder

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

### Graviditet

En stor mængde data indsamlet efter markedsføring fra gravide kvinder, der har fået levetiracetam monoterapi (flere end 1800, hvoraf eksponeringen hos flere end 1.500 forekom i løbet af 1. trimester) tyder ikke på en stigning i risikoen for alvorlige medfødte misdannelser. Der findes kun begrænset evidens på neuroudvikling hos børn udsat for levetiracetam monoterapi *in utero*. De nuværende



epidemiologiske undersøgelser (med ca. 100 børn) tyder imidlertid ikke på øget risiko for neuro-udviklingsmæssige forstyrrelser eller forsinkelser.

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

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

#### Amning

Levetiracetam udskilles i human mælk. Amning anbefales derfor ikke.

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

#### Fertilitet

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

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

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

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag af sikkerhedsprofilen

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

#### Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger rapporteret fra kliniske studier (voksne, unge, børn og spædbørn >1 måned) og efter markedsføring er angivet i nedenstående tabel i henhold til systemorganklasse og hyppighed. Bivirkningerne er præsenteret i rækkefølge efter faldende alvorlighed, og deres hyppighed er defineret på følgende måde: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjældent ( $\geq 1/10000$  til  $< 1/1000$ ) og meget sjældent ( $< 1/10000$ ).

Systemorganklasse (MedDRA-terminologi)	Hyppighed				Meget sjældent
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjældent	

<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	Nasofaryngitis			Infektion	
<b>Blod og lymfesystem</b>			Trombocytopeni, leukopeni	Pancytopeni, neutropeni, agranulocytose	
<b>Immunsystemet</b>				Medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), hypersensitivitet (inklusive angioødem og anafylaksi)	
<b>Metabolisme og ernæring</b>		Anoreksi	Vægttab, vægtstigning	Hyponatriæmi	
<b>Psykiske forstyrrelser</b>		Depression, fjendtlighed/aggression, angst, insomni, nervøsitet/irritabilitet	Selvmodsforsøg, selvmordstanker, psykose, unormal adfærd, hallucinationer, vrede, konfusion, panikanfald, affektlabilitet/humørsvingninger, agitation	Selvmod, personlighedsforstyrrelse, abnorm tankegang, delirium	Obsessiv-kompulsiv lidelse**
<b>Nervesystemet</b>	Døsighed, hovedpine	Konvulsioner, balanceforstyrrelser, svimmelhed, letargi, tremor	Amnesi, hukommelses-svækkelse, koordinationsforstyrrelser/ataksi, paræstesi, opmærksomhedsforstyrrelser	Koreoatetose, dyskinesi, hyperkinesi, gangforstyrrelse, encefalopati, forværede krampeanfald, neuroleptisk malignt syndrom*	
<b>Øjne</b>			Diplopi, sløret syn		
<b>Øre og labyrint</b>		Vertigo			
<b>Hjerte</b>				QT-forlængelse på elektrokardiogram	
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>		Hoste			
<b>Mave-tarm-kanalen</b>		Abdominal-smerter, diarré, dyspepsi, opkastning, kvalme		Pankreatitis	
<b>Lever og galdeveje</b>			Unormale leverfunktionsprøver	Leverinsufficiens, hepatitis	
<b>Nyrer og urinveje</b>				Akut nyreskade	
<b>Hud og subkutane væv</b>		Udslæt	Alopeci, eksem, pruritus	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom,	

				erythema multifforme	
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>			Muskelsvækkelse, myalgi	Rabdomyolyse og forhøjet indhold af kreatinkinase i blodet*	
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>		Asteni/træthed			
<b>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</b>			Skader ved uheld		

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

\*\*I meget sjældne tilfælde er udvikling af obsessiv-kompulsiv lidelse (OCD) hos patienter med underliggende anamnese med OCD eller psykiske forstyrrelser blevet observeret i overvågning efter markedsføring.

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Risikoen for anoreksi er større, når levetiracetam administreres samtidigt med topiramamat. I flere tilfælde af alopeci blev der observeret en bedring af tilstanden, når levetiracetam blev seponeret. Knoglemarvssuppression blev identificeret i nogle af pancytopenitilfældene.

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

#### Pædiatrisk population

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

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

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

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

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

### **4.9 Overdosering**

#### Symptomer

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

#### Behandling af overdosering

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: antiepileptika, andre antiepileptika, ATC -kode: N03AX14.

Det aktive stof, levetiracetam er et pyrrolidon derivat (S-enantiomer af  $\alpha$ -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidin acetamid), og er kemisk set ikke beslægtet med kendte antiepileptisk aktive stoffer.

#### Virkningsmekanisme

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

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

## Farmakodynamisk virkning

Levetiracetam giver beskyttelse i en lang række dyrestudiemodeller med partielle og primært generaliserede anfald uden at udvise en pro-konvulsiv virkning. Den primære metabolit er inaktiv.

Hos mennesket har virkning ved tilstande med både partiel og generaliseret epilepsi (epileptiforme afladninger/fotoparoxysmalt respons) bekræftet den bredspektrede farmakologiske profil af levetiracetam.

## Klinisk virkning og sikkerhed

*Tillægsbehandling af voksne, unge, børn og spædbørn over 1 måned med epilepsi med partielt udløste anfald med eller uden sekundær generalisering.*

Levetiracetams virkning hos voksne er blevet demonstreret i 3 dobbeltblinde placebokontrollerede studier med hhv. 1000 mg, 2000 mg eller 3000 mg/dag, fordelt på to doser, med en behandlingsvarighed på op til 18 uger. I en sammenfattende analyse var den procentdel af patienterne, som opnåede 50 % eller større reduktion fra *baseline* i frekvensen af partielt udløste anfald pr. uge ved stabil dosis (12/14 uger), 27,7 %, 31,6 % og 41,3 % for patienter, som fik hhv. 1000, 2000 eller 3000 mg levetiracetam, og 12,6 % for patienter, som fik placebo.

## Pædiatrisk population

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

Levetiracetams virkning hos pædiatriske patienter (1 måned til under 4 år) blev påvist i et dobbeltblindt, placebokontrolleret studie med 116 patienter og en behandlingsvarighed på 5 dage. I dette studie fik patienterne en daglig dosis oral opløsning på 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg eller 50 mg/kg baseret på en titreringsplan i forhold til deres alder. Der blev anvendt en dosis på 20 mg/kg/dag titreret til 40 mg/kg/dag for spædbørn fra 1 måned op til 6 måneder og en dosis på 25 mg/kg/dag titreret til 50 mg/kg/dag for spædbørn og børn fra 6 måneder op til 4 år i dette studie. Den daglige dosis blev fordelt på 2 doser.

Det primære mål for effektivitet var responsraten (procent af patienter med  $\geq 50$  % reduktion i frekvensen af daglige partielt udløste anfald i forhold til *baseline*) vurderet af en centralt blindet læser ved brug af 48 timers video -EEG. Effektanalyserne omfattede 109 patienter, som havde mindst 24 timers video -EEG i både *baseline* samt i evalueringsperioderne. 43,6 % af de patienter, som blev behandlet med levetiracetam, og 19,6 % af de patienter, som fik placebo, blev betraget som responderende. Resultaterne er konsistente på tværs af aldersgrupper. Ved fortsat langtidsbehandling var 8,6 % af patienterne anfaldsfrie i mindst 6 måneder, og 7,8 % var anfaldsfrie i mindst 1 år. 35 spædbørn under 1 år med partielt udløste anfald har været eksponeret i et placebokontrolleret klinisk studie, heraf var kun 13 yngre end 6 måneder.

*Monoterapi behandling af patienter over 16 år, som for nyligt har fået stillet diagnosen epilepsi med partielt udløste anfald med eller uden sekundær generalisering:*

Levetiracetams virkning som monoterapi blev påvist i et dobbeltblindt, ækvivalensstudie med parallelle grupper med carbamazepin -depottabletter (CR) hos 576 patienter over 16 år med ny eller

nyligt diagnosticeret epilepsi. Patienterne skulle have uprovokerede partielle anfald eller have generaliserede tonisk-kloniske anfald. Patienterne blev randomiseret til carbamazepin CR 400-1200 mg/dag eller levetiracetam 1000-3000 mg/dag, varigheden af behandlingen var op til 121 uger afhængigt af respons.

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

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

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

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

I dette studie var levetiracetam-dosis 3000 mg/dag fordelt på 2 doser.

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

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

Levetiracetams virkning blev påvist i et 24 -ugers dobbeltblindt, placebokontrolleret studie, som omfattede voksne og unge samt et begrænset antal børn med idiopatisk generaliseret epilepsi med primært generaliserede tonisk-kloniske anfald (PGTC) i forskellige syndromer (juvenil myoklon epilepsi, juvenil absence epilepsi, børne absence epilepsi eller epilepsi med Grand Mal anfald ved opvågning). I dette studie var levetiracetam-dosis 3000 mg/dag for voksne og unge og 60 mg/kg/dag for børn, fordelt på 2 doser.

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

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

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

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

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

## Voksne og unge

### Absorption

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

Maksimale plasmakoncentrationer ( $C_{max}$ ) opnås 1,3 time efter indtagelse. Stabilt plasmaniveau (*steady state*) opnås inden for 2 dage med dosering 2 gange dagligt.

Maksimale koncentrationer er ( $C_{max}$ ) er normalt 31 og 43 µg/ml efter henholdsvis en enkelt dosis på 1.000 mg og gentagen dosering 1000 mg 2 gange dagligt.

Absorptionen er ikke dosisafhængig og ændres ikke ved fødeindtagelse.

### Fordeling

Der foreligger ingen data vedrørende vævsfordeling hos mennesker.

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

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

### Biotransformation

Levetiracetam metaboliseres ikke i udtalt grad hos mennesker. Den vigtigste metaboliseringsvej (24 % af dosis) er enzymatisk hydrolyse af acetamid-gruppen. Dannelse af den primære metabolit, ucb L057 er ikke afhængig af CYP-isozymer. Hydrolyse af acetamidgruppen var målelig i en lang række væv, inklusive blodceller. Metabolitten ucb LO57 er farmakologisk inaktiv.

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

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

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

*In vitro*-studier viste, at levetiracetam og dets primære metabolit ikke hæmmer de vigtigste human lever cytochrom P<sub>450</sub> isoformer (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 1A2), glucuronyltransferase (UGT1A1 og UGT1A6) og epoxid hydroxylase aktiviteter. Desuden påvirker levetiracetam ikke *in vitro*-glukuronidering af valproatsyre.

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

### Elimination

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

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

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

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

### Ældre

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

### Nedsat nyrefunktion

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

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

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

### Nedsat leverfunktion

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

### Pædiatrisk population

#### *Børn (4 til 12 år)*

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

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

#### *Spædbørn og børn (1 måned til 4 år)*

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

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



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

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

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

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

Der blev ikke observeret bivirkninger på fertilitet eller reproduktionsevne hos han- og hunrotter ved doser på op til 1800 mg/kg/dag (6 x MRHD på basis af mg/m<sup>2</sup>) i forældre og F1-afkom.

Der blev udført to embryo-føtale udviklingsstudier med 400, 1200 og 3600 mg/kg/dag i rotter. Kun i ét af de to embryo-føtale udviklingsstudier med 3600 mg/kg/dag var der et lille fald i fostervægt forbundet med en marginal forøgelse af skeletale ændringer/mindre anomalier. Der var ingen effekt på embryo-mortaliteten og ingen øget forekomst af malformationer. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) var 3600 mg/kg/dag for drægtige hunrotter (12 x MRHD (Maximum Recommended Human Dose) på basis af mg/m<sup>2</sup>) og 1200 mg/kg/dag for fostre.

Der blev udført fire embryo-føtale udviklingsstudier med doser på 200, 600, 800, 1200 og 1800 mg/kg/dag i kaniner. Dosisniveauet på 1800 mg/kg/dag inducerede markant maternel toksicitet samt et fald i fostervægt associeret med en øget forekomst af fostre med kardiovaskulære/skeletale anomalier. NOAEL var < 200 mg/kg/dag for hunnerne og 200 mg/kg/dag for fostrene (svarende til MRHD på basis af mg/m<sup>2</sup>).

Der blev udført et peri- og postnatalt udviklingsstudie med levetiracetam-doser på 70, 350 og 1800 mg/kg/dag i rotter. NOAEL var ≥ 1800 mg/kg/dag for F0-hunnerne samt for overlevelse, vækst og udvikling af F1-afkom indtil ophør af diegivning (6 x MRHD på basis af mg/m<sup>2</sup>).

Neonatale og juvenile dyrestudier med rotter og hunde demonstrerede, at der med doser op til 1800 mg/kg/dag (6-17 x MRHD på basis af mg/m<sup>2</sup>) ikke var uønskede virkninger på standardudvikling og modningsmålepunkter.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletterne

Croscarmellosenatrium  
Povidone K-30  
Vandfri kolloid silica  
Magnesiumstearat (E470b)

#### Filmovertræk

Polyvinylalkohol  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol  
Talkum

500 mg

Gul jernoxid (E172)

750 mg

Rød jernoxid (E172)

Sunset Yellow FCF (E110)

## **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/aluminium-blisterpakning:

Enkeltpakning indeholdende 10, 20, 30, 50, 60, 100 eller 200 tabletter.

Enkelt-dosispakning (perforeret enkelt-dosisblister) indeholdende 30 x 1, 60 x 1 og 100 x 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

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

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,

08039 Barcelona,

Spanien

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

250 mg:

EU/1/11/712/001-007 (10/20/30/50/60/100/200 tabletter i PVC/aluminium-blister)

EU/1/11/712/029-031(30/60/100 tabletter i enhedsdosisblister)

500 mg:

EU/1/11/712/008-014 (10/20/30/50/60/100/200 tabletter i PVC/aluminium-blister)

EU/1/11/712/032-034 (30/60/100 tabletter i enhedsdosisblister)

750 mg:

EU/1/11/712/015-021 (10/20/30/50/60/100/200 tabletter i PVC/aluminium-blister)

EU/1/11/712/035-037 (30/60/100 tabletter i enhedsdosisblister)

1000 mg:

EU/1/11/712/022-028 (10/20/30/50/60/100/200 tabletter i PVC/aluminium-blister)

EU/1/11/712/038-040(30/60/100 tabletter i enhedsdosisblister)

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 3. oktober 2011

Dato for seneste fornyelse: 22. juli 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om Levetiracetam Accord findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polen

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

Æske med 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 tabletter

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Levetiracetam Accord 250 mg filmovertrukne tabletter  
Levetiracetam

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 250 mg levetiracetam.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 filmovertrukne tabletter  
20 filmovertrukne tabletter  
30 filmovertrukne tabletter  
50 filmovertrukne tabletter  
60 filmovertrukne tabletter  
100 filmovertrukne tabletter  
200 filmovertrukne tabletter  
30 x 1 filmovertrukne tabletter  
60 x 1 filmovertrukne tabletter  
100 x 1 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP



**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/11/712/001-007 (10/20/30/50/60/100/200 tabletter i PVC/aluminium-blistre)  
EU/1/11/712/029-031(30/60/100 tabletter i enhedsdosisblistre)

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Levetiracetam Accord 250 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**PVC-aluminium-blister**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Levetiracetam Accord 250 mg filmovertrukne tabletter

Levetiracetam

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

Æske med 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 tabletter

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Levetiracetam Accord 500 mg filmovertrukne tabletter  
Levetiracetam

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 500 mg levetiracetam.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 filmovertrukne tabletter  
20 filmovertrukne tabletter  
30 filmovertrukne tabletter  
50 filmovertrukne tabletter  
60 filmovertrukne tabletter  
100 filmovertrukne tabletter  
200 filmovertrukne tabletter  
30 x 1 filmovertrukne table  
60 x 1 filmovertrukne tabletter  
100 x 1 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/11/712/008-014 (10/20/30/50/60/100/200 tabletter i PVC/aluminium-bliester)  
EU/1/11/712/032-034 (30/60/100 tabletter i enhedsdosisbliester)

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Levetiracetam Accord 500 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**PVC-aluminium-blister**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Levetiracetam Accord 500 mg filmovertrukne tabletter  
Levetiracetam

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

Æske med 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 tabletter

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Levetiracetam Accord 750 mg filmovertrukne tabletter  
Levetiracetam

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 750 mg levetiracetam.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder Sunset Yellow (E110). Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 filmovertrukne tabletter  
20 filmovertrukne tabletter  
30 filmovertrukne tabletter  
50 filmovertrukne tabletter  
60 filmovertrukne tabletter  
100 filmovertrukne tabletter  
200 filmovertrukne tabletter  
30 x 1 filmovertrukne tabletter  
60 x 1 filmovertrukne tabletter  
100 x 1 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/11/712/015-021 (10/20/30/50/60/100/200 tabletter i PVC/aluminiumblister)  
EU/1/11/712/035-037 (30/60/100 tabletter i enhedsdosisblister)

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Levetiracetam Accord 750 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:





**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**PVC-aluminium-blister**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Levetiracetam Accord 750 mg filmovertrukne tabletter

Levetiracetam

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

Æske med 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 tabletter

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Levetiracetam Accord 1000 mg filmovertrukne tabletter  
Levetiracetam

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 1000 mg levetiracetam.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 filmovertrukne tabletter  
20 filmovertrukne tabletter  
30 filmovertrukne tabletter  
50 filmovertrukne tabletter  
60 filmovertrukne tabletter  
100 filmovertrukne tabletter  
200 filmovertrukne tabletter  
30 x 1 filmovertrukne tabletter  
60 x 1 filmovertrukne tabletter  
100 x 1 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/11/712/022-028 (10/20/30/50/60/100/200 tabletter i PVC/aluminium-blistre)  
EU/1/11/712/038-040 (30/60/100 tabletter i enkeltdosisblistre)

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Levetiracetam Accord 1000 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**PVC-aluminium-blister**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Levetiracetam Accord 1000 mg filmovertrukne tabletter  
Levetiracetam

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

**Levetiracetam Accord 250 mg filmovertrukne tabletter**  
**Levetiracetam Accord 500 mg filmovertrukne tabletter**  
**Levetiracetam Accord 750 mg filmovertrukne tabletter**  
**Levetiracetam Accord 1000 mg filmovertrukne tabletter**  
Levetiracetam

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De eller Deres barn begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere De vil vide.
- Lægen har ordineret Levetiracetam Accord til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Levetiracetam Accord.
3. Sådan skal De tage Levetiracetam Accord
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### 1. Virkning og anvendelse

Levetiracetam Accord er et lægemiddel mod epilepsi (et lægemiddel, som anvendes til behandling af epileptiske anfald).

Levetiracetam Accord anvendes

- som monoterapi (eneste lægemiddel) hos voksne og unge over 16 år med nydiagnosticeret epilepsi til behandling af en bestemt type epilepsi. Epilepsi er en tilstand, hvor patienter har gentagne anfald. Levetiracetam anvendes til den type epilepsi, hvor anfaldene til at begynde med kun påvirker en side af hjernen, men kan efterfølgende udvide sig til større områder i begge sider af hjernen (partielt udløste anfald med eller uden sekundær generalisering). De har fået levetiracetam af Deres læge for at nedbringe antallet af anfald.
- som tillæg til andre lægemidler mod epilepsi til behandling af:
  - partielt udløste anfald med eller uden generalisering hos voksne, unge, børn og spædbørn, der er over 1 måned gamle
  - myoklone anfald (korte, chok-lignende ryk i en muskel eller i en gruppe af muskler) hos voksne og unge over 12 år med juvenil myoklon epilepsi
  - primært generaliserede tonisk-kloniske anfald (større anfald inklusiv bevidstløshed) hos voksne, unge over 12 år med idiopatisk generaliseret epilepsi (den type epilepsi, som menes at være genetisk forårsaget).

### 2. Det skal De vide, før De begynder at tage Levetiracetam Accord

#### Tag ikke Levetiracetam Accord

- Hvis De er allergisk over for levetiracetam, pyrrolidonderivater eller et af de øvrige indholdsstoffer i Levetiracetam Accord (angivet i pkt. 6).

## **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, før De tager Levetiracetam Accord

- Hvis De lider af nyreproblemer. Følg lægens instruktioner. Han/hun kan afgøre, om Deres dosis skal justeres.
- Hvis De bemærker en stagnation i væksten eller uventet pubertetsudvikling hos Deres barn, så kontakt Deres læge.
- En lille andel af de personer, der bliver behandlet med epilepsimedicin, som for eksempel Levetiracetam Accord, har haft selvmordstanker eller tanker om at gøre skade på sig selv. Hvis De har symptomer på depression og/eller selvmordstanker, så kontakt Deres læge.
- Hvis De eller nogen i Deres familie har eller tidligere har haft uregelmæssig hjerterytme (synlig på et elektrokardiogram), eller hvis De har en sygdom og/eller får en behandling, der gør, at De er tilbøjelig til at få uregelmæssig hjerterytme eller forstyrrelser i saltbalancen.

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis en af følgende bivirkninger bliver alvorlig eller varer længere end et par dage:

- Unormale tanker, følelse af irritation eller mere aggressive reaktioner end normalt, eller hvis De eller Deres familie og venner bemærker væsentlige humør- eller adfærdændringer hos Dem.
- Forværring af epilepsi  
Deres krampeanfald kan i sjældne tilfælde blive værre eller forekomme hyppigere, hovedsageligt i den første måned efter behandlingsstart eller dosisoptræning. Ved en meget sjælden form for tidligt debuterende epilepsi (epilepsi forbundet med SCN8A-mutationer), der forårsager flere typer anfald og tab af færdigheder, kan De muligvis bemærke, at anfaldene stadig forekommer eller bliver værre under Deres behandling.

Hvis De oplever et eller flere af disse nye symptomer, mens De tager Levetiracetam Accord, skal De søge læge så hurtigt som muligt.

## **Børn og unge**

- Levetiracetam Accord er ikke indiceret til børn og unge under 16 år som eneste lægemiddel (monoterapi).

## **Brug af anden medicin sammen med Levetiracetam Accord**

Fortæl altid lægen eller apoteketspersonalet, hvis De bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Tag ikke macrogol (et lægemiddel, der anvendes som afføringsmiddel) en time før og en time efter levetiracetam, da dette kan medføre tab af levetiracetams virkning.

## **Graviditet og amning**

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge til råds, før De tager dette lægemiddel. Levetiracetam må kun anvendes under graviditeten, hvis Deres læge efter omhyggelig vurdering mener, at det er nødvendigt.

De bør ikke standse med behandlingen uden aftale med Deres læge.

Risiko for medfødte misdannelser hos Deres ufødte barn kan ikke udelukkes helt.

Det anbefales ikke at amme under behandlingen.

## **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Levetiracetam Accord kan påvirke Deres evne til at køre bil, motorcykel, cykle eller betjene værktøj og maskiner, da det kan give dødsighed. Dette er mere sandsynligt i begyndelsen af behandlingen eller efter forøgelse af dosis. De må ikke køre bil, motorcykel, cykle eller anvende maskiner, før De er helt sikker på, at Deres evne til at udføre sådanne aktiviteter ikke er påvirket.

**Levetiracetam Accord 750 mg filmovertrukne tabletter indeholder Sunset Yellow FCF (E110)**

Levetiracetam Accord 750 mg filmovertrukne tabletter indeholder farvestoffet Sunset Yellow FCF (E110), der kan give allergiske reaktioner. De øvrige styrker af Levetiracetam Accord indeholder ikke dette farvestof.

### 3. Sådan skal De tage Levetiracetam Accord

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Tag det antal tabletter, som lægen har ordineret.

Levetiracetam Accord skal tages to gange dagligt, én gang om morgenen og én gang om aftenen, på omtrent samme tidspunkt hver dag.

#### *Tillægsbehandling og monoterapi (fra 16 år)*

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

Den anbefalede dosis er mellem 1000 mg og 3000 mg dagligt.

Når De begynder at tage Levetiracetam Accord, vil Deres læge ordinere en **lavere dosis** i 2 uger, før De får den laveste daglige dosis.

*Eksempel: Hvis Deres daglige dosis er bestemt til at være 1000 mg, er Deres lavere startdosis 1 tablet på 250 mg om morgenen og 1 tablet på 250 mg om aftenen, og dosis vil blive gradvist forhøjet, så den når 1000 mg dagligt efter 2 uger.*

- **Unge (12 til 17 år), der vejer 50 kg eller mindre:**

Deres læge vil ordinere den mest passende lægemiddelform af Levetiracetam Accord i henhold til vægt og dosis.

#### **Dosis til spædbørn (1 måneder til 23 måneder) og børn (2 til 11 år) som vejer under 50 kg:**

Deres læge vil ordinere den mest hensigtsmæssige lægemiddelform af Levetiracetam Accord afhængigt af alder, vægt og dosis.

En oral opløsning er den bedst egnede lægemiddelformulering til spædbørn og børn under 6 år og til børn og unge (fra 6 til 17 år), som vejer mindre end 50 kg, og hvor tabletter ikke muliggøre nøjagtig dosis.

#### Indtagelsesmåde

Levetiracetam Accord tabletter synkes med rigelig væske (f.eks. et glas vand). De kan tage Levetiracetam Accord med eller uden mad. Der kan opleves en bitter smag i munden efter oral indtagelse af levetiracetam.

#### Behandlingsvarighed

- Levetiracetam Accord anvendes til kronisk behandling. De skal fortsætte behandlingen med Levetiracetam Accord så lang tid, som Deres læge har fortalt Dem.
- Stop ikke behandlingen uden lægens anbefaling, da dette kan øge antallet af anfald.

#### **Hvis De har taget for mange Levetiracetam Accord filmovertrukne tabletter**

Bivirkningerne ved overdosering af Levetiracetam Accord er søvnighed, uro, aggressiv adfærd, nedsat årvågenhed, vejrtrækningsbesvær og koma.

Kontakt lægen, hvis De har taget flere tabletter, end De skal. Deres læge vil fastlægge den bedst mulige behandling af overdosering.

#### **Hvis De har glemt at tage Levetiracetam Accord**

Kontakt lægen, hvis De har glemt en eller flere doser.

De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

#### **Hvis De holder op med at tage Levetiracetam Accord**



Ved ophør af behandling skal Levetiracetam Accord ligesom andre lægemidler mod epilepsi nedtrappes gradvist for at undgå en forøgelse af anfald. Hvis lægen beslutter at stoppe Deres behandling med Levetiracetam Accord, vil han/hun instruere Dem i, hvordan De gradvist skal ophøre med at tage Levetiracetam Accord.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

#### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De oftest rapporterede bivirkninger er snue, døsigthed, hovedpine, træthed og svimmelhed. I begyndelsen af behandlingen eller i forbindelse med dosisøgning kan nogle af bivirkningerne såsom søvnighed, træthed og svimmelhed være mere almindelige. Disse bivirkninger vil imidlertid normalt mindskes efterhånden.

#### Kontakt omgående lægen eller skadestuen, hvis De oplever:

- svaghed, føler Dem ør i hovedet eller svimmel, eller har vejrtrækningsbesvær, da disse symptomer kan være tegn på en alvorlig allergisk (anafylaktisk) reaktion
- hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg (Quinckes ødem)
- influenzalignende symptomer og udslæt i ansigtet, som efterfølges af udbredt udslæt med feber, forhøjede leverenzymniveauer i blodprøver og et forhøjet antal af en bestemt type hvide blodlegemer (eosinofili) og forstørrede lymfekirtler (lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske reaktioner [DRESS])
- symptomer, såsom nedsat urinmængde, træthed, kvalme, opkastning, forvirring og hævelse af benene, anklerne eller fødderne, da disse kan være tegn på pludseligt nedsat nyrefunktion
- et hududslæt, der kan danne blærer, og som ligner små skydeskiver (mørk plet i midten omgivet af et blegere område, med en mørk ring om kanten) (*erythema multiforme*)
- et udbredt udslæt med blærer og skællende hud, især omkring munden, næsen, øjnene og kønsorganerne (*Stevens-Johnson syndrom*)
- et mere alvorligt udslæt, der forårsager afskalning af huden på mere end 30 % af kropsoverfladen (*toksisk epidermal nekrolyse*)
- tegn på alvorlige mentale forandringer, eller hvis nogen omkring Dem bemærker tegn på forvirring, somnolens (døsigthed), amnesi (hukommelsestab), hukommelsessvækkelse (glemsomhed), unormal adfærd, eller andre neurologiske tegn, herunder ufrivillige eller ukontrollerede bevægelser. Disse symptomer kan være tegn på hjernepåvirkning (*encefalopati*).

**Meget almindelig:** kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter

- snue;
- døsigthed, hovedpine.

**Almindelig:** kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter

- appetitløshed;
- depression, fjendtlighed eller aggression, angst, søvnløshed, nervøsitet eller irritabilitet;
- kramper, problemer med at holde balancen, svimmelhed (følelse af usikker gang), letargi (mangel på energi og entusiasme), tremor (ufrivillig rysten);
- vertigo (følelse af at snurre rundt);
- hoste;
- mavesmerter, diarré, dyspepsi (fordøjelsesbesvær), opkastning, kvalme;
- udslæt;
- kraftsløshed og svaghed/træthed.

**Ikke almindelig:** kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter

- nedsat antal blodplader og hvide blodlegemer;

- vægttab, vægtstigning;
- selvmordsforsøg og selvmordstanker, mental ubalance, unormal adfærd, hallucinationer, vrede, forvirring, panikanfald, følelsesmæssig ustabilitet/humørsvingninger, rastløs uro;
- amnesi (hukommelsestab), hukommelsessvækkelse (glemsomhed), koordinationsbesvær, paræstesi (prikkende, snurrende fornemmelser eller følelsesløshed i huden), opmærksomhedsforstyrrelser (koncentrationsbesvær);
- dobbeltsyn, sløret syn;
- forhøjede/unormale værdier i leverfunktionsprøver;
- hårtab, eksem, kløe;
- muskelsvaghed, muskelsmerter;
- skader ved uheld.

**Sjælden:** kan forekomme hos op til 1 ud af 1000 patienter

- infektion;
- nedsat antal af alle typer blodlegemer;
- alvorlige allergiske reaktioner (DRESS, anafylaktisk reaktion (alvorlig og vigtig allergisk reaktion), Quinckes ødem (hævelse af ansigt, læber, tunge og svælg));
- overfølsomhedsreaktioner (DRESS);
- nedsat natriumindhold i blodet;
- selvmord, personlighedsforstyrrelser (adfærdsproblemer), unormal tankevirksomhed (langsom tankegang, koncentrationsbesvær);
- delirium;
- encefalopati (se underafsnittet "Kontakt omgående lægen" for en detaljeret beskrivelse af symptomer);
- krampeanfald kan forværres eller forekomme hyppigere;
- ukontrollerede muskelpasmer med indvirkning på hovedet, kroppen samt arme og ben; vanskelighed med at kontrollere kroppens bevægelser, ufrivillige bevægelser;
- ændring af hjerterytmen (elektrokardiogram);
- betændelse i bugspytkirtlen;
- leversvigt, leverbetændelse;
- pludseligt nedsat nyrefunktion;
- hududslæt, der kan danne blærer, og som ligner små skydeskiver (mørk plet i midten omgivet af et blegere område, med en mørk ring om kanten) (*erythema multiforme*), et udbredt udslæt med blærer og skællende hud, især omkring munden, næsen, øjnene og kønsdelene (*Stevens-Johnson syndrom*) og en mere alvorlig form, der forårsager afskalning af hud på mere end 30 % af kropsoverfladen (*toksisk epidermal nekrolyse*);
- rabdomyolyse (nedbrydning af muskelvæv) og forbundet med forhøjet indhold af kreatinkinase i blodet. Forekomsten er betydeligt højere hos patienter af japansk afstamning i forhold til patienter af ikke-japansk afstamning;
- halten eller gangbesvær;
- kombination af feber, muskelstivhed, ustabil blodtryk og puls, forvirring, lavt bevidsthedsniveau (kan være tegn på en lidelse kaldet neuroleptisk malignt syndrom). Forekomsten er betydeligt højere hos patienter af japansk afstamning i forhold til patienter af ikke-japansk afstamning.

**Meget sjælden:** kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 patienter

- gentagne uønskede tanker eller fornemmelser eller trang til at gøre noget igen og igen (obsessiv-kompulsiv lidelse).

### Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisterkortet efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan De skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Levetiracetam Accord indeholder:

Det aktive stof er levetiracetam. Hver filmovertrukken tablet indeholder 250 mg, 500 mg, 750 mg eller 1000 mg levetiracetam.

De øvrige indholdsstoffer i tabletkernen er: Croscarmellosenatrium, povidon K-30, vandfri kolloid silica, magnesiumstearat (E470b).

#### *Filmovertrækket indeholder:*

##### *250 mg:*

Polyvinylalkohol, titandioxid (E171), macrogol, talkum.

##### *500 mg:*

Polyvinylalkohol, titandioxid (E171), macrogol, talkum, gul jernoxid (E172)

##### *750 mg:*

Polyvinylalkohol, titandioxid (E171), macrogol, talkum, rød jernoxid (E172), Sunset Yellow FCF (E110)

##### *1000 mg:*

Polyvinylalkohol, titandioxid (E171), macrogol, talkum.

### Udseende og pakningsstørrelser

#### *250 mg:*

Hvid til offwhite, oval, bikonveks, præget 'L 64' og med delekærv på den ene side, jævn på den anden side.

#### *500 mg:*

Gul, oval, bikonveks, præget 'L 65' og med delekærv på den ene side, jævn på den anden side.

#### *750 mg:*

Pink, oval, bikonveks, præget 'L 66' og med delekærv på den ene side, jævn på den anden side.

#### *1000 mg:*

Hvid til offwhite, oval, bikonveks, præget 'L 67' og med delekærv på den ene side, jævn på den anden side.

Levetiracetam Accord filmovertrukne tabletter 250 mg, 500 mg, 750 mg og 1000 mg er pakket i PVC-aluminium-blisterpakninger. Blisterkortene er pakket i kartoner med indlægsseddel og 10, 20, 30, 50,

60, 100 eller 200 tabletter. Desuden fås tabletterne i enkeltdosisblister i pakningsstørrelserne 30 x 1, 60 x 1 og 100 x 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller  
Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

**Fremstiller**

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polen

**Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ.**

**Andre informationskilder**

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.