

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml oral opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder 100 mg levetiracetam

Hjælpestoffer med kendt virkning:

Hver ml indeholder 1,50 mg methylparahydroxybenzoat (E218), 0,15 mg propylparahydroxybenzoat (E216), 290 mg flydende maltitol (E965), 3,26 mg propylenglycol (E1520) og 0,25 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Oral opløsning

Klar, svag gullig-brun opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Indikationen for Levetiracetam Actavis Group 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 Actavis Group 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 daglig. 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 anfallsreduktion i forhold til potentielle bivirkninger. Dette kan øges til 500 mg to gange dagligt efter to uger.

Afhængig af klinisk effekt og tolerabilitet kan den daglige dosis øges til 1 500 mg to gange daglig. Dosisændring kan gennemføres med en dosisøgning eller -reduktion på 250 mg eller 500 mg to gange daglig 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 ældre)

Justering af dosis anbefales hos ældre patienter med nedsat nyrefunktion (se “Nedsat nyrefunktion” nedenfor).

Nedsat nyrefunktion

Døgndosis skal afpasses individuelt i forhold til nyrefunktion.

Til voksne patienter, se nedenstående tabel og juster dosis som angivet. 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 serumkreatinin (mg/dl) ved at anvende følgende formel:

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

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

Group	Kreatininclearance (ml/min/1.73m ²)	Dosis og hyppighed
Normal	≥ 80	500 til 1 500 mg 2 gange dagligt
Let	50-79	500 til 1 000 mg 2 gange dagligt
Moderate	30-49	250 til 750 mg 2 gange dagligt
Udtalt	< 30	250 til 500 mg 2 gange dagligt

Patienter i slutstadiet af nyresygdom, som får dialyse ⁽¹⁾	-	500 til 1 000 mg en gang dagligt ⁽²⁾
---	---	---

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

⁽²⁾ Efter dialyse anbefales 250 mg til 500 mg som supplerende dosis.

Til børn med nedsat nyrefunktion skal levetiracetam dosis justeres i forhold til nyrefunktionen, da levetiracetamclearance er afhængigt af nyrefunktionen. Denne anbefaling er baseret på et studie med voksne patienter med nedsat nyrefunktion.

CLcr i ml/min/1,73 m² kan, hos ganske unge, børn og spædbørn, beregnes ud fra serumkreatinin (mg/dl) ved at anvende følgende formel (Schwartz formel):

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

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

Gruppe	Kreatinin-clearance (ml/min/1,73 m ²)	Dosis og hyppighed ⁽¹⁾	
		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 daglig	10 til 30 mg/kg (0,10 til 0,30 ml/kg) to gange dagligt
Let	50-79	7 til 14 mg/kg to gange daglig	10 til 20 mg/kg (0,10 til 0,20 ml/kg) to gange dagligt
Moderat	30-49	3,5 til 10,5 mg/kg to gange daglig	5 til 15 mg/kg (0,05 til 0,15 ml/kg) to gange dagligt
Udtalt	< 30	3,5 til 7 mg/kg to gange daglig	5 til 10 mg/kg (0,05 til 0,10 ml/kg) to gange dagligt
Patienter i slutstadiet af nyresygdom, som får dialyse	--	7 til 14 mg/kg en gang daglig ^{(2) (4)}	10 til 20 mg/kg (0,10 til 0,20 ml/kg) to gange dagligt ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Levetiracetam Actavis Group oral opløsning skal 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, der ikke er i stand til at sluge tabletter.

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

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

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

⁽⁵⁾ 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 50 % reduktion af daglig vedligeholdelsesdosis, når kreatininclearance er < 60 ml/min/1,73 m².

Pædiatrisk population

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

Den orale opløsning foretrækkes til spædbørn og børn under 6 år. 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 (≥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

Den initiale terapeutiske dosis er 10 mg/kg to gange dagligt.

Afhængigt af klinisk respons og tolerabilitet kan dosis øges med 10 mg/kg to gange dagligt hver anden uge op til højst 30 mg/kg to gange dagligt.

Dosisændring bør ikke overskride en dosisøgning eller -reduktion på mere end 10 mg/kg to gange dagligt hver anden uge. Den laveste effektive dosis bør anvendes til alle indikationer.

Dosis til børn, som vejer 50 kg eller mere, er den samme som til voksne for alle indikationer.

Se ovenstående afsnit om *voksne (≥18 år) og unge (12 til 17 år), som vejer 50 kg eller mere*, for alle indikationer.

Dosisanbefalinger til spædbørn fra 6 måneder, børn og unge:

Vægt	Initialdosis: 10 mg/kg to gange daglig	Maksimal dosis: 30 mg/kg to gange daglig
6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0,6 ml) to gange daglig	180 mg (1,8 ml) to gange daglig
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 ml) to gange daglig	300 mg (3 ml) to gange daglig
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 ml) to gange daglig	450 mg (4,5 ml) to gange daglig
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) to gange daglig	600 mg (6 ml) to gange daglig
25 kg	250 mg to gange daglig	750 mg to gange daglig
Fra 50 kg ⁽²⁾	500 mg to gange daglig	1 500 mg to gange daglig

⁽¹⁾ Børn på 25 kg og derunder bør starte behandlingen med Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml oral opløsning.

⁽²⁾ Dosis til børn og unge over 50 kg er den samme som til voksne.

Tillægsbehandling til spædbørn i alderen fra 1 måned til mindre end 6 måneder

Den initiale terapeutiske dosis er 7 mg/kg to gange dagligt.

Afhængigt af klinisk respons og tolerabilitet kan dosis øges med 7 mg/kg to gange dagligt hver anden uge op til den anbefalede dosis på 21 mg/kg to gange dagligt. Dosisændring bør ikke overskride en dosisøgning eller -reduktion på mere end 7 mg/kg to gange dagligt hver anden uge.

Den laveste effektive dosis bør anvendes.

Spædbørn bør starte behandlingen med Levetiracetam 100 mg/ml oral opløsning.

Dosisanbefalinger til spædbørn i alderen fra 1 måned til under 6 måneder:

Vægt	Initialdosis: 7 mg/kg to gange dagligt	Maksimal dosis: 21 mg/kg to gange dagligt
4 kg	28 mg (0,3 ml) to gange dagligt	84 mg (0,85 ml) to gange dagligt
5 kg	35 mg (0,35 ml) to gange dagligt	105 mg (1,05 ml) to gange dagligt
7 kg	49 mg (0,5 ml) to gange dagligt	147 mg (1,5 ml) to gange dagligt

Der er tre tilgængelige pakningsstørrelser:

- En 300 ml flaske med en 10 ml oral sprøjte (som afgiver op til 1 000 mg levetiracetam) med en målestreg for hver 0,25 ml (svarende til 25 mg). Denne pakningsstørrelse bør ordineres til børn over 4 år, unge og voksne.
- En 300 ml flaske med en 3 ml oral sprøjte (som afgiver op til 300 mg levetiracetam) med en målestreg for hver 0,1 ml (svarende til 10 mg). For at sikre nøjagtig dosering bør denne pakningsstørrelse ordineres til spædbørn og småbørn i alderen fra 6 måneder til under 4 år.
- En 300 ml flaske med en 1 ml oral sprøjte (som afgiver op til 100 mg levetiracetam) med en målestreg for hver 0,05 ml (svarende til 5 mg). For at sikre nøjagtig dosering bør denne pakningsstørrelse ordineres til spædbørn i alderen 1 måned til under 6 måneder.

Administration

Den orale opløsning kan fortyndes i et glas vand eller i en sutteflaske, og kan tages med eller uden mad. Den bitre smag af levetiracetam kan opleves efter oralt indtag.

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 indtræffer 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

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

Derfor bør patienterne overvåges for tegn på depression og/eller selvmordstanker og -adfærd, og passende behandling bør overvejes. Patienter (og plejepersonale) bør rådes til straks at kontakte 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 dosisoptrækning, 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 forudeksisterende hjertesygdom eller elektrolytforstyrrelser.

Pædiatrisk population

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

Hjælpstoffer:

Methylparahydroxybenzoat (E218) og propylparahydroxybenzoat (E216)

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml oral opløsning indeholder methylparahydroxybenzoat (E 218) og propylparahydroxybenzoat (E 216), som kan medføre allergiske reaktioner (muligvis forsinket).

Flydende maltitol

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml oral opløsning indeholder også flydende maltitol. Bør ikke anvendes til patienter med arvet fructoseintolerans.

Propylenglycol (E1520)

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml oral opløsning indeholder 3,26 mg propylenglycol (E1520) i hver ml.

Samtidig administration med substrater til alkoholdehydrogenase, såsom ethanol, kan fremkalde alvorlige bivirkninger hos nyfødte.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ml, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Antiepileptika

Præ-marketing data fra kliniske undersøgelser 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 i pædiatriske patienter doseret med 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 samtidig behandling 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 tog enzyminducerende antiepileptiske lægemidler. Dosisjustering er ikke nødvendig.

Probenecid

Det er påvist, at probenecid (500 mg fire gange daglig), 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 1 000 mg daglig påvirker ikke farmakokinetikken af orale kontraceptiva (ethinylestradiol og levonorgestrel); endokrine parametre (luteiniserende hormon og progesteron) blev ikke ændret. Levetiracetam 2 000 mg daglig påvirkede ikke farmakokinetik af digoxin og warfarin; protrombintider 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 absorptionshastigheden blev lettere reduceret.

Der foreligger ikke data over 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 1 800, 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 påvirke koncentrationen af levetiracetam. Der er observeret fald i plasmakoncentration af levetiracetam under graviditet. Dette fald er mere udtalt i tredje 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 og bør ikke anvendes under amning.

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 døsighed eller andre central nervesystems relaterede symptomer især i begyndelsen af behandlingen eller ved øgning af dosis. 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 bevist, at deres evne til at udføre sådanne aktiviteter ikke er påvirket.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger var nasofaryngitis, døsighed, hovedpine, træthed og svimmelhed. Nedenfor nævnte 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 i kliniske undersøgelser (voksne, unge, børn og spædbørn >1 måned) og fra erfaring efter markedsføring vises i nedenstående tabel med organklasse og frekvens. Bivirkningerne er præsenteret i rækkefølge efter faldende alvorlighed, og deres frekvens er defineret på følgende måde: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjælden: ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$) og meget sjælden ($< 1/10\ 000$).

<u>Systemorgan- klasse (MedDRA- terminologi)</u>	<u>Hyppighed</u>				
	<u>Meget almindelig</u>	<u>Almindelig</u>	<u>Ikke almindelig</u>	<u>Sjælden</u>	<u>Meget sjælden</u>
<u>Infektioner og parasitære sygdomme</u>	Nasofaryngiti s			Infektion	
<u>Blod og lymfesystem</u>			Trombocytopeni, leukopeni	Pancytopeni, neutropeni, agranulocytose	
<u>Immunsystemet</u>				Medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), hypersensitivitet (inklusive angioødem og anafylaksi)	
<u>Metabolisme og ernæring</u>		Anoreksi	Vægttab, vægtstigning	Hyponatriæmi	
<u>Psykiske forstyrrelser</u>		Depression, fjendtlighed/ aggression, angst, insomni, nervøsitet/ irritabilitet	Selvmodsforsøg selvmordstanker, psykose, unormal adfærd, hallucinationer, vrede, konfusion, panikanfald, affektlabilitet/ humørsvingninger, agitation	Selv mord, personligheds- forstyrrelse, abnorm tankegang, delirium	Obsessiv- kompulsiv lidelse**
<u>Nervesystemet</u>	Døsighed, hovedpine	Konvulsioner, balance- forstyrrelser, svimmelhed, letargi, tremor	Amnesi, hukommelses- svækkelse, koordinations- forstyrrelser/ataksi, paræstesi, opmærksomheds- forstyrrelser	Koreoatetose, dyskinesi, hyperkinesi, gangforstyrrelse, encefalopati, forværrede krampeanfald, neuroleptisk	

				malignt syndrom*	
<u>Øjne</u>			Diplopi, sløret syn		
<u>Øre og labyrint</u>		Vertigo			
<u>Hjerte</u>				QT-forlængelse på elektro-kardiogram	
<u>Luftveje, thorax og mediastinum</u>		Hoste			
<u>Mave-tarm-kanalen</u>		Abdominal-smerter, diarré, dyspepsi, opkastning, kvalme		Pankreatitis	
<u>Lever og galdeveje</u>			Unormale leverfunktions-prøver	Leverinsufficiens , hepatitis	
<u>Nyrer og urinveje</u>				Akut nyreskade	
<u>Hud og subkutane væv</u>		Udslæt	Alopeци, eksem, pruritus	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme	
<u>Knogler, led, muskler og bindevæv</u>			Muskelsvækkelse, myalgi	Rabdomyolyse og forhøjet indhold af kreatinkinase i blodet*	
<u>Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet</u>		Asteni/ træthed			
<u>Traumer, forgiftninger og behandlings-komplikationer</u>			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 topiramat. I flere tilfælde af alopeci blev der observeret en bedring af tilstanden, når levetiracetam blev seponeret. Knoglemarvssuppression identificeres i nogle af tilfældene af pancytopeni.

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-marketing sikkerhedsstudie. 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 virkning hos 4-16 årige børn med partielt udløste anfald blev undersøgt i en dobbeltblind, placebokontrolleret pædiatrisk sikkerhedsundersøgelse med non-inferiort design. Undersøgelsen konkluderede, at levetiracetam ikke adskilte sig fra placebo (non-inferiort) i forhold til ændring fra *baseline* med hensyn til Leiter-R Opmærksomhed og Hukommelse, Hukommelsesscreening samlede score per-protokol population. Resultater relateret til adfærds- og følelsesmæssig funktion indikerede en forværring i aggressiv adfærd, vurderet ved brug af et systematisk og valideret instrument (CBLC – Achenbach Child Behaviour Checklist), hos patienter behandlet med levetiracetam. Dog oplevede individer behandlet med levetiracetam i langtids-open-labelopfølgingsundersøgelsen i gennemsnit ikke forværring af deres adfærds- og følelsesmæssige funktion; særligt blev graden af aggressiv adfærd ikke forværret i forhold til *baseline*.

Indberetning af mistænkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Symptomer

Døsighed, agitation aggression, nedsat bevidsthed, respirationshæmning og koma blev set ved overdosering med levetiracetam.

Behandling af overdosering

Efter en akut overdosis bør maven tømmes ved hjælp af maveskylning og induktion af opkastning. Der er ingen specifik antidot for 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: antiepileptica, ATC-kode: NO3AX14.

Det aktive stof, levetiracetam, er et pyrrolidon derivat (S-enantiomer af α -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* forsøg tyder på, at levetiracetam ikke ændrer cellens basale egenskaber og normale neurotransmission. *In vitro* forsøg viser, at levetiracetam påvirker de intraneuronale Ca^{2+} niveauer ved delvis hæmning af Ca^{2+} strømme af N-type og ved at reducere frigivelsen af Ca^{2+} fra intraneuronale lagre. Desuden ophæver det delvist reduktionen i GABA-og glycin medierede strømme induceret af zink og β -carboliner. Endvidere er det ved *in vitro* forsøg påvist, at levetiracetam binder sig til et specifikt sted i hjernevæv hos gnavere. Dette bindingssted er det synaptiske vesikel protein 2A, som formodes at være involveret i vesikelfusion og exocytose af neurotransmittere. Levetiracetam og beslægtede analoger udviser en rangordnet affinitet for binding til det synaptiske vesikelprotein 2A, som korrelerer med styrken af deres anti-anfalds beskyttelse i den audiogene epilepsimodel hos mus. Dette fund tyder på, at interaktionen mellem levetiracetam og det synaptiske vesikelprotein 2A ser ud til at bidrage til lægemidlets antiepileptiske virkningsmekanisme.

Farmakodynamiske effekter

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 effekt og sikkerhed

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

Effekten af levetiracetam hos voksne er blevet demonstreret i 3 dobbeltblinde placebokontrollerede forsøg med hhv. 1 000 mg, 2 000 mg eller 3 000 mg/dag, fordelt på to doser, med en behandlingsvarighed på op til 18 uger. I en samlet 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) på 27,7 %, 31,6 % og 41,3 % for patienter, som fik hhv. 1 000, 2 000 eller 3 000 mg levetiracetam og på 12,6 % hos patienter, som fik placebo.

Pædiatrisk population

Effekten af levetiracetam hos pædiatriske patienter (4-16 år) blev påvist i et dobbeltblindt placebokontrolleret forsøg med 198 patienter og en behandlingsvarighed på 14 uger. I dette forsøg fik patienterne levetiracetam som en fast dosis på 60 mg/kg/dag (fordelt på to doser daglig). 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.

Effekten af levetiracetam hos pædiatriske patienter (1 måned til under 4 år) blev påvist i et dobbeltblindt, placebokontrolleret forsøg med 116 patienter og en behandlingsvarighed på 5 dage. I dette forsøg 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 denne undersøgelse. Den daglige dosis blev administreret 2 gange daglig.

Det primære mål for effektivitet var responsraten (procent af patienter med ≥ 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 betragtet som responderende. Resultaterne er konsistente på tværs af aldersgrupper. Ved fortsat langtidsbehandling var 8,6 % af patienterne anfaldsfrie i mere end 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

Effekten af levetiracetam som monoterapi behandling 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 400-1 200 mg/dag eller levetiracetam 1 000-3 000 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 forsøg, 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

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

I dette forsøg var dosis af levetiracetam 3 000 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:

Effekten af levetiracetam blev påvist i et 24 ugers dobbeltblindt placebokontrolleret forsøg, 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 forsøg var dosis af levetiracetam 3 000 mg/dag for voksne og unge eller 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 variation hos det enkelte individ og mellem individer. Der ses ikke ændringer i clearance efter gentagen dosering. Der er ikke holdepunkter for nogen relevant køn, race eller døgnvariation. 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 dosis af levetiracetam 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 indenfor 2 dage med dosering 2 gange dagligt.

Maksimale koncentrationer (C_{max}) er normalt 31 og 43 µg/ml efter henholdsvis en enkelt dosis på 1 000 mg og gentagen dosering 1 000 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 signifikant til plasmaproteiner (<10 %).

Fordelingsvolumen for levetiracetam er ca. 0,5 til 0,7 l/kg, en værdi der ligger tæt på total volumen af kropsvæske.

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 afhængigt af lever cytochrom P₄₅₀ isoformer. 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 omdannelse for levetiracetam og dets primære metabolit.

In vitro undersøgelser viste, at levetiracetam og dets primære metabolit ikke hæmmer de vigtigste human lever cytochrom P₄₅₀ 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 fremkaldte ikke enzyminduktion i dyrkede humane hepatocytter, og levetiracetam havde ingen eller lille effekt på CYP1A2, SULT1E1 eller UGT1A1. 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

Plasmahalveringstiden for levetiracetam hos voksne var 7 ± 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 indenfor 48 timer). Udskillelse *via* fæces omfattede kun 0,3 % af dosis.

Den akkumulerede urinudskillelse af levetiracetam og dets primære metabolit var indenfor 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 dens primære metabolit fra kroppen er korreleret til kreatininclearance. Hos patienter med moderat og udtalt nyrefunktionsnedsættelse anbefales det derfor at justere daglig vedligeholdelsesdosis af Levetiracetam Actavis Group 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 i 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 krops 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-plasmakonzentration blev observeret 0,5 til 1,0 timer efter dosering. Lineær og dosisproportional stigning blev observeret for peak-plasmakonzentrationer 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-plasmakonzentrationer blev observeret ca. 1 time efter administration. Farmakokinetiske resultater indikerer, at halveringstiden var kortere

(5,3 timer) end for voksne (7,2 timer), og clearance er tilsyneladende hurtigere (1,5 ml/min/kg) end hos voksne (0,96 ml/min/kg).

I den populationsbaserede farmakokinetiske analyse udført 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

Præ-kliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker på basis af traditionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet og karcinogenicitet.

Bivirkninger som ikke var observeret i kliniske studier, men set hos rotte og i mindre udstrækning hos mus ved eksponeringsniveauer der svarede til eksponeringsniveauet hos menneske og med mulig relevans for klinisk anvendelse, var leverændringer, som tyder på et adaptivt respons så som vægtstigning, centrilobulær hypertrofi, fedtinfiltration og forhøjede leverenzymmer i plasma.

Der blev ikke observeret bivirkninger mht. mandlig eller kvindelig fertilitet eller andre reproduktionsparametre hos rotter ved doser på op til 1 800 mg/kg/dag (6 x MRHD på basis af mg/m²) i forældre og F1-afkom.

Der blev udført to embryo-føtale udviklingsstudier med 400, 1 200 og 3 600 mg/kg/dag i rotter. Kun i ét af de to embryo-føtale udviklingsstudier med 3 600 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 3 600 mg/kg/dag for gravide hunrotter (12 x MRHD (Maximum Recommended Human Dose) på basis af mg/m²) og 1 200 mg/kg/dag for fostre.

Der blev udført fire embryo-føtale udviklingsstudier med doser på 200, 600, 800, 1 200 og 1 800 mg/kg/dag i kaniner. Dosisniveauet på 1 800 mg/kg/dag inducerede markant maternal 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/m²).

Der blev udført et peri- og postnatalt udviklingsstudier med levetiracetam-doser på 70, 350 og 1 800 mg/kg/dag i rotter. NOAEL var $\geq$ 1 800 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/m²).

Neonatale og juvenile dyrestudier med rotter og hunde demonstrerede, at der med doser op til 1 800 mg/kg/dag (6-17 x MRHD på basis af mg/m²) ikke var uønskede virkninger på standardudvikling og modningsmålepunkter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Natriumcitrat
Citronsyremonohydrat
Methylparahydroxybenzoat (E 218)
Propylparahydroxybenzoat (E 216)
Ammoniumglycyrrhizat
Glycerin

Glycerol (E 422)
Maltitol, flydende (E 965)
Acesulfamkalium (E 950)
Drueessens
(indeholder Propylenglycol)
Vand, rensat

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.
Efter første åbning: 7 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

300 ml gyldenbrun glasflaske (type III) med et hvidt børnesikret låg (polypropylen) i en papkarton, som også indeholder en 10 ml måleinddelt oral doseringssprøjte (polypropylen, polyetylen).

300 ml gyldenbrun glasflaske (type III) med et hvidt børnesikret låg (polypropylen) i en papkarton, som også indeholder en 3 ml måleinddelt oral doseringssprøjte (polypropylen, polyetylen) og en adapter til sprøjten (polyetylen).

300 ml gyldenbrun glasflaske (type III) med et hvidt børnesikret låg (polypropylen) i en papkarton, som også indeholder en 1 ml måleinddelt oral doseringssprøjte (polypropylen, polyetylen) og en adapter til sprøjten (polyetylen).

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

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/738/001
EU/1/11/738/002
EU/1/11/738/003

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

Dato for første markedsføringstilladelse: 5. december 2011

Dato for seneste fornyelse: 8. august 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/YYYY}

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside .

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 fremstilleren, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Balkanpharma – Troyan AD
1 Krayrechna Str.
BG-5600 Troyan
Bulgarien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE BETINGELSER OG KRAV 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)**

Ikke relevant

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske til 300 ml flaske med 1 ml sprøjte

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml oral opløsning
levetiracetam
Til spædbørn fra 1 måned til under 6 måneder

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder 100 mg levetiracetam

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder E216, E218, flydende maltitol (E965) og propylenglycol (E1520). Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

300 ml oral opløsning med en 1 ml sprøjte og en adapter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Anvend 1 ml sprøjten og adapteren inkluderet i pakningen

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP
Skal anvendes indenfor 7 måneder efter første åbning af flasken.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Island

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/738/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER<, DONATION OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Label til 300 ml flaske med 1 ml sprøjte

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml oral opløsning
levetiracetam
Til spædbørn fra 1 måned til under 6 måneder.

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder 100 mg levetiracetam

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder E216, E218, flydende maltitol (E965) og propylenglycol (E1520).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

300 ml oral opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Anvend 1 ml sprøjten og adapteren inkluderet i pakningen

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Skal anvendes indenfor 7 måneder efter første åbning af flasken.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

[Actavis logo]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/11/738/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER<, DONATION OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske til 300 ml flaske med 3 ml sprøjte

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml oral opløsning

levetiracetam

Til børn fra 6 måneder til under 4 år

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder 100 mg levetiracetam

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder E216, E218, flydende maltitol (E965) og propylenglycol (E1520). Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

300 ml oral opløsning med en 3 ml sprøjte og en adapter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

Anvend 1 ml sprøjten og adapteren inkluderet i pakningen

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Skal anvendes indenfor 7 måneder efter første åbning af flasken.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Island

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/11/738/003

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER<, DONATION OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Label til 300 ml flaske med 3 ml sprøjte

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml oral opløsning
levetiracetam
Til spædbørn fra 6 måneder til under 4 år.

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder 100 mg levetiracetam

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder E216, E218, flydende maltitol (E965) og propylenglycol (E1520).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

300 ml oral opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Anvend den orale 3 ml sprøjte og adapter inkluderet i pakningen

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP
Skal anvendes indenfor 7 måneder efter første åbning af flasken.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

[Actavis logo]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/11/738/003

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER<, DONATION OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske til 300 ml flaske med 10 ml sprøjte

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml oral opløsning
levetiracetam
Til voksne og børn fra 4 år og ældre

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder 100 mg levetiracetam

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder E216, E218, flydende maltitol (E965) og propylenglycol (E1520). Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

300 ml oral opløsning med en 10 ml sprøjte.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Anvend 10 ml sprøjten inkluderet i pakken.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP
Skal anvendes indenfor 7 måneder efter første åbning af flasken.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Island

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/738/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER<, DONATION OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Label til 300 ml flaske med 10 ml sprøjte

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml oral opløsning
levetiracetam
Til voksne og børn fra 4 år og ældre

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder 100 mg levetiracetam

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder E216, E218, flydende maltitol (E965) og propylenglycol (E1520).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

300 ml oral opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Anvend den orale 10 ml sprøjte inkluderet i pakningen

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP
Skal anvendes indenfor 7 måneder efter første åbning af flasken.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

[Actavis logo]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/11/738/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER<, DONATION OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: information til brugeren

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml oral opløsning

levetiracetam

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du eller dit barn begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Levetiracetam Actavis Group til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.
- Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen:

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

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

1. Virkning og anvendelse

Levetiracetam er et antiepileptisk lægemiddel (et lægemiddel, som anvendes til behandling af epileptiske anfald)

Levetiracetam Actavis Group 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). Du har fået levetiracetam af din læge for at nedbringe antallet af anfald.
- som tillægsbehandling til andre antiepileptika 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 og unge over 12 år med idiopatisk generaliseret epilepsi (den type epilepsi, som menes at være genetisk forårsaget)

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Levetiracetam Actavis Group

Tag ikke Levetiracetam Actavis Group

- hvis du er allergisk over for levetiracetam, pyrrolidonderivater eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6)

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Levetiracetam Actavis Group

- Hvis du lider af nyreproblemer. Følg lægens instruktioner. Han/hun kan beslutte om din dosis skal justeres.
- Hvis du bemærker en stagnation i væksten eller uventet pubertetsudvikling hos dit barn, så kontakt din læge.
- En lille andel af de personer, der bliver behandlet med epilepsimedicin som for eksempel Levetiracetam Actavis Group, har haft selvmordstanker eller tanker om at skade sig selv. Hvis du har symptomer på depression og/eller selvmordstanker, så kontakt din læge.
- Hvis du eller nogen i din familie har eller tidligere har haft uregelmæssig hjerterytme (synlig på et elektrokardiogram), eller hvis du har en sygdom og/eller får en behandling, der gør, at du 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 du eller din familie og venner bemærker væsentlige humør- eller adfærdssændringer hos dig.
- Forværring af epilepsi:
Dine krampeanfald kan i sjældne tilfælde blive værre eller forekomme hyppigere, hovedsageligt i den første måned efter behandlingsstart eller dosisoptrapning.
Ved en meget sjælden form for tidligt debuterende epilepsi (epilepsi forbundet med SCN8A-mutationer), der forårsager flere typer anfald og tab af færdigheder, kan du muligvis bemærke, at anfaldene stadig forekommer eller bliver værre under din behandling.

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

Børn og unge

Levetiracetam Actavis Group, som eneste lægemiddel (monoterapi), er ikke indiceret til børn og unge under 16 år.

Brug af anden medicin sammen med Levetiracetam Actavis

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig eller planlægger at tage anden medicin.

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

Graviditet og amning

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

Du bør ikke standse med behandlingen uden aftale med din læge.

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

Det anbefales ikke at amme under behandlingen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Levetiracetam Actavis Group kan påvirke din evne til at køre eller betjene værktøj eller maskiner, da det kan give døsighed. Dette er mere sandsynligt i begyndelsen af behandlingen eller efter forøgelse af dosis. Du må ikke køre eller anvende maskiner, før du er helt sikker på, at din evne til at udføre sådanne aktiviteter ikke er påvirket.

Levetiracetam Actavis Group indeholder methylparahydroxybenzoat, propylparahydroxybenzoat, maltitol, propylenglycol og natrium

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml oral opløsning indeholder methylparahydroxybenzoat (E 218) og propylparahydroxybenzoat (E 216), som kan medføre allergiske reaktioner (muligvis forsinket).

Levetiracetam Actavis Group indeholder også maltitol. Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter. Levetiracetam Actavis Group oral

opløsning indeholder propylenglycol (E1520). Hvis din baby er yngre end 4 uger, skal du tale med din læge eller apotek, før du giver barnet dette lægemiddel, især hvis barnet får andre lægemidler, der indeholder propylenglycol eller alkohol.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Levetiracetam Actavis Group

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Levetiracetam Actavis Group skal tages to gange dagligt, om morgenen og om aftenen, på omtrent samme tidspunkt hver dag.

Tag den orale opløsning efter lægens anvisninger.

Monoterapi (fra 16 år)

Voksne (≥18 år) og unge (fra 16 år):

Til patienter på 4 år og derover afmåles den korrekte dosis med 10 ml-sprøjten, der er vedlagt pakningen.

Den anbefalede dosis: Levetiracetam Actavis Group tages to gange dagligt i to lige store doser, idet der til hver dosis afmåles mellem 5 ml (500 mg) og 15 ml (1 500 mg).

Når du begynder at tage Levetiracetam Actavis Group, vil din læge ordinere en **lavere dosis** i 2 uger, før du får den laveste daglige dosis.

Tillægsbehandling

Dosis til voksne og unge (12 til 17 år):

Til patienter på 4 år og derover afmåles den korrekte dosis med 10 ml-sprøjten, der er vedlagt pakningen.

Den anbefalede dosis: Levetiracetam Actavis Group tages to gange dagligt i to lige store doser, idet der til hver dosis afmåles mellem 5 ml (500 mg) og 15 ml (1500 mg).

Dosis til børn på 6 måneder og derover:

Lægen vil ordinere den mest hensigtsmæssige lægemiddelform af Levetiracetam Actavis Group afhængigt af alder, vægt og dosis.

Til børn fra 6 måneder til 4 år afmåles den korrekte dosis ved hjælp af 3 ml-sprøjten, som er vedlagt pakningen.

Til børn over 4 år afmåles den korrekte dosis ved hjælp af 10 ml-sprøjten, som er vedlagt pakningen.

Den anbefalede dosis: Levetiracetam Actavis Group gives to gange dagligt i to lige store doser, idet der til hver dosis afmåles mellem 0,1 ml (10 mg) og 0,3 ml (30 mg) pr. kg af barnets legemsvægt (se tabellen nedenfor, der indeholder eksempler på dosis).

Dosis til børn på 6 måneder og derover

Vægt	Initial dosis: 0,1 ml/kg to gange dagligt	Maksimal dosis: 0,3 ml/kg to gange dagligt
6 kg	0,6 ml to gange dagligt	1,8 ml to gange dagligt
8 kg	0,8 ml to gange dagligt	2,4 ml to gange dagligt
10 kg	1 ml to gange dagligt	3 ml to gange dagligt
15 kg	1,5 ml to gange dagligt	4,5 ml to gange dagligt
20 kg	2 ml to gange dagligt	6 ml to gange dagligt
25 kg	2,5 ml to gange dagligt	7,5 ml to gange dagligt
Fra 50 kg	5 ml to gange dagligt	15 ml to gange dagligt

Dosis til spædbørn (1 måned til under 6 måneder):

Til spædbørn fra 1 måned til under 6 måneder afmåles den korrekte dosis ved hjælp af 1 ml-sprøjten, som er vedlagt pakningen.

Den anbefalede dosis: Levetiracetam Actavis Group gives to gange dagligt i to lige store doser, idet der til hver dosis afmåles mellem 0,07 ml (7 mg) og 0,21 ml (21 mg) pr. kg af spædbarnets legemsvægt (se tabellen nedenfor, der indeholder eksempler på dosis).

Dosis til spædbørn (1 måned til under 6 måneder):

Vægt	Initial dosis: 0,07 ml/kg to gange dagligt	Maksimal dosis: 0,21 ml/kg to gange dagligt
4 kg	0,3 ml to gange dagligt	0,85 ml to gange dagligt
5 kg	0,35 ml to gange dagligt	1,05 ml to gange dagligt
6 kg	0,45 ml to gange dagligt	1,25 ml to gange dagligt
7 kg	0,5 ml to gange dagligt	1,5 ml to gange dagligt

Indtagelsesmåde:

Efter afmåling af den korrekte dosis med en passende sprøjte kan Levetiracetam Actavis Group oral opløsning fortyndes i et glas vand eller en sutteflaske. Du kan tage Levetiracetam Actavis Group med eller uden mad. Den bitre smag af levetiracetam kan opleves efter oralt indtag.

Brugsanvisning:

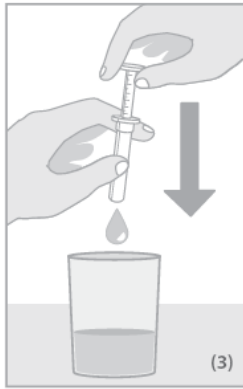
Brugsanvisning til 10 ml sprøjter



Åben flasken. Før afmålingen påbegyndes, tjekkes det at den transparente doseringsdel af sprøjten såvel som det hvide stempel er helt i bundposition. Til måling af doseringsmængden bruges den ene hånd til at holde fast på doseringsdelen mens den anden hånd bruges til at trække op i stemplet indtil du når mærket, der svarer til den mængde i milliliter (ml) som lægen har foreskrevet (figur 1).



Træk sprøjten ud af flasken ved at holde fast på doseringsdelen (figur 2).



Tøm indholdet af sprøjten i et glas med vand ved at skubbe stemplet ned. Vær sikker på at du drikker hele glassets indhold. Indholdet af sprøjten kan også gives direkte fra sprøjten ind i munden eller ved udtømmning på en ske (figur 3).

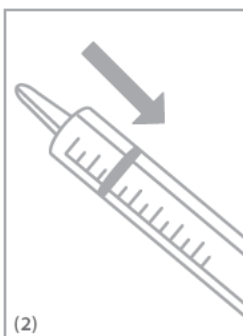


Vask sprøjten med vand efter brug og luk flasken med plastiskrue låget (figur 4).

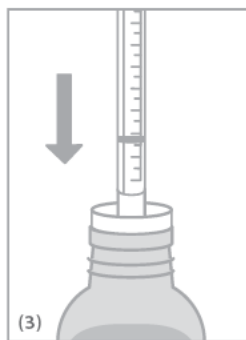
Brugsanvisning til 1 ml og 3 ml sprøjter med adapter



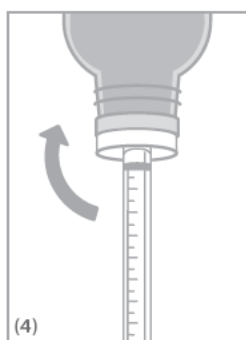
Åben flasken og pres sprøjteadapteren ned over flaskehalsen (figur 1).



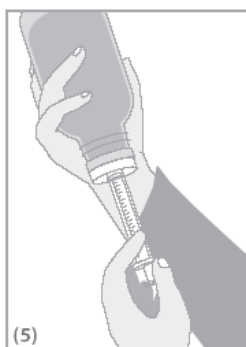
Tag sprøjten og træk stemplet lidt tilbage (figur 2).



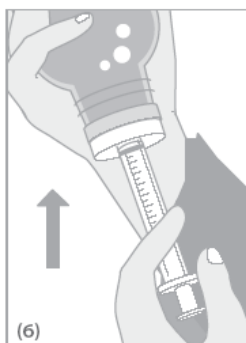
Pres spidsen af sprøjten ind i adapterens åbning. Skub stemplet langsomt ned for at indføre luft ind i flasken (figur 3).



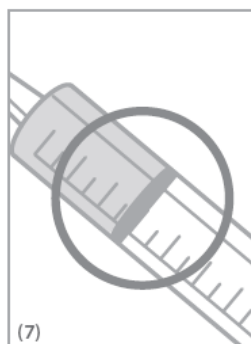
Vend flasken på hovedet med sprøjten stadig siddende fast (figur 4).



Træk stemplet ned og fyld sprøjten med en mængde opløsning lidt ud over den anviste dosis (figur 5).



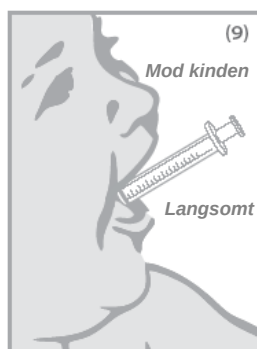
Hvis der kommer bobler i sprøjten holdes flasken fortsat på hovedet, stemplet presses lidt ind og derefter tilbage igen. Gentag indtil der ikke er flere bobler i sprøjten (figur 6).



Træk langsomt stemplet til mærket der svarer til den mængde i milliliter (ml), som din læge har foreskrevet (figur 7).



Vend flasken den rigtige vej op og fjern sprøjten (figur 8).



Hos små børn placeres spidsen af sprøjten forsigtigt i barnets mund op mod indersiden af kinden. Skub langsomt stemplet ind og lad barnet sluge indholdet af sprøjten. Indholdet af sprøjten kan også udtømmes i et glas vand eller i en sutteflaske. Vær sikker på at hele glassets indhold drikkes (figur 9).



Vask sprøjten med vand efter brug og luk flasken med plastiskruelåget (figur 10).

Behandlingsvarighed:

- Levetiracetam Actavis Group anvendes til kronisk behandling. Du skal fortsætte behandling med Levetiracetam Actavis Group i så lang tid, som din læge har fortalt dig.
- Stop ikke behandlingen uden lægens anbefaling, da dette kan øge antallet af anfald.

Hvis du har taget for meget Levetiracetam Actavis Group

Bivirkningerne af en overdosis af Levetiracetam Actavis Group er søvnighed, uro, aggressiv adfærd, nedsat årvågenhed, vejrtrækningsbesvær og koma.

Kontakt lægen, hvis du har mere Levetiracetam Actavis Group, end du burde. Din læge vil fastlægge den bedst mulige behandling af overdosering.

Hvis du har glemt at tage Levetiracetam Actavis Group

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

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis.

Hvis du holder op med at tage Levetiracetam Actavis Group

Ved ophør af behandling skal Levetiracetam Actavis Group ligesom andre lægemidler mod epilepsi nedtrappes gradvist for at undgå en forøgelse af anfald. Hvis lægen beslutter at stoppe din behandling med Levetiracetam Actavis Group, vil han/hun instruere dig i, hvordan du gradvist skal ophøre med at tage Levetiracetam Actavis Group.

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

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt omgående lægen eller skadestuen, hvis du oplever:

- svaghed, føler dig 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 dig bemærker tegn på forvirring, somnolens (døsighed), amnesi (hukommelsestab), hukommelsessvækkelse (glemsomhed), unormal adfærd, eller andre neurologiske tegn, herunder ufrivillige eller ukontrollerede bevægelser. Disse symptomer kan være tegn på hjernepåvirkning (*encefalopati*).

De oftest rapporterede bivirkninger er snue, døsighed, hovedpine, træthed og svimmelhed. I begyndelsen af behandlingen eller i forbindelse med dosisøgning kan bivirkninger såsom søvnighed, træthed og svimmelhed være mere almindelige. Disse bivirkninger vil imidlertid normalt mindskes efterhånden.

Meget almindelig: kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer

- snue;
- døsighed, hovedpine.

Almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- anoreksi (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 personer

- 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 personer

- 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));
- nedsat natriumindhold i blodet;
- selvmord, personlighedsforstyrrelser (adfærdsproblemer), unormal tankevirksomhed (langsom tankegang, koncentrationsbesvær);
- delirium (uklarhed, forvirring og desorientering);
- 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 bredt 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 personer

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

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du 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 flasken efter Exp.

Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Skal anvendes indenfor 7 måneder efter første åbning af flaske.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden. Det vil hjælpe med at beskytte miljøet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Levetiracetam Actavis Group indeholder:

Det aktive stof er levetiracetam. Hver ml indeholder 100 mg levetiracetam.

De øvrige indholdsstoffer er: Natriumcitrat, citronsyremonohydrat, methylparahydroxybenzoat (E218), propylparahydroxybenzoat (E216), ammoniumglycyrrhizat, glycerin, glycerol (E422), flydende maltitol (E965), aceculfamkalium (E950), drueessens, propylenglycol, rensset vand.

Udseende og pakningsstørrelser

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml oral opløsning er en klar, svagt gul-brun opløsning.

Glasflasken med 300 ml Levetiracetam Actavis Group (til børn fra 4 år og opefter, unge og voksne) er pakket i en æske, der indeholder en 10 ml oral doseringssprøjte (med en målestreg for hver 0,25 ml). Glasflasken med 300 ml Levetiracetam Actavis Group (til spædbørn og små børn fra 6 måneder til under 4 år) er pakket i en æske, der indeholder en 3 ml oral doseringssprøjte (med en målestreg for hver 0,1 ml) samt en adapter til sprøjten.

Glasflasken med 300 ml Levetiracetam Actavis Group (til spædbørn fra 1 måned til under 6 måneder) er pakket i en æske, der indeholder en 1 ml oral doseringssprøjte (med en målestreg for hver 0,05 ml) samt en adapter til sprøjten.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

Fremstiller

Balkanpharma-Troyan AD
1 Krayrechna Str,
Troyan 5600
Bulgarien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned ÅÅÅÅ }

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere information om Levetiracetam Actavis Group på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.