

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levetiracetam Accord 250 mg filmomhulde tabletten
Levetiracetam Accord 500 mg filmomhulde tabletten
Levetiracetam Accord 750 mg filmomhulde tabletten
Levetiracetam Accord 1000 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Levetiracetam Accord 250 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 250 mg levetiracetam

Levetiracetam Accord 500 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg levetiracetam

Levetiracetam Accord 750 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 750 mg levetiracetam

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 0,013 mg zonnegeel FCF (E110)

Levetiracetam Accord 1000 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 1000 mg levetiracetam

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

De tablet kan in gelijke helften worden verdeeld.

Levetiracetam Accord 250 mg filmomhulde tabletten
Witte tot gebroken witte, ovale, biconvexe tabletten met de opdruk 'L 64' en een breukstreep op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

Levetiracetam Accord 500 mg filmomhulde tabletten
Gele, ovale, biconvexe tabletten met de opdruk 'L 65' en een breukstreep op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

Levetiracetam Accord 750 mg filmomhulde tabletten
Roze, ovale, biconvexe tabletten met de opdruk 'L 66' en een breukstreep op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

Levetiracetam Accord 1000 mg filmomhulde tabletten
Witte tot gebroken witte, ovale, biconvexe tabletten met de opdruk 'L 67' en een breukstreep op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Levetiracetam Accord is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen en adolescenten vanaf 16 jaar met nieuw gediagnosticeerde epilepsie.

Levetiracetam Accord is geïndiceerd als adjuvante therapie

- voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen, adolescenten, kinderen en baby's vanaf 1 maand met epilepsie.
- voor de behandeling van myoclonie aanvallen bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met juveniele myoclonische epilepsie.
- voor de behandeling van primaire gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met idiopatische gegeneraliseerde epilepsie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Partieel beginnende epilepsieaanvallen

De aanbevolen dosis in monotherapie (vanaf 16 jaar) en adjuvante therapie is dezelfde; zie hieronder.

Alle indicaties

Volwassenen (≥ 18 jaar) en adolescenten (12 tot 17 jaar) met een gewicht van 50 kg of meer

De therapeutische aanvangsdosering bedraagt tweemaal daags 500 mg. Met deze dosering kan op de eerste dag van de behandeling worden begonnen. Een lagere begindosis van 250 mg tweemaal daags kan echter worden gegeven op basis van de beoordeling door de arts van vermindering van de aanvallen in vergelijking met mogelijke bijwerkingen. Deze dosis kan worden verhoogd tot 500 mg tweemaal daags na twee weken.

Afhankelijk van de klinische respons en de verdraagbaarheid kan de dagelijkse dosis worden verhoogd tot tweemaal daags 1500 mg. De dosis kan iedere twee tot vier weken worden verhoogd of verlaagd met tweemaal daags 250 mg of 500 mg.

Adolescenten (12 tot 17 jaar) die minder dan 50 kg wegen, en kinderen vanaf 1 maand

De arts moet de meest geschikte farmaceutische vorm, leveringsvorm en sterkte voorschrijven op basis van gewicht, leeftijd en dosis. Zie de rubriek *Pediatrische patiënten* voor dosisaanpassingen op basis van het gewicht.

Stopzetting

Het wordt aanbevolen de dosering geleidelijk af te bouwen wanneer de behandeling met levetiracetam moet worden stopgezet (bijv. bij volwassenen en adolescenten met een gewicht van meer dan 50 kg: iedere twee tot vier weken een stapsgewijze verlaging met tweemaal daags 500 mg; bij zuigelingen ouder dan 6 maanden, bij kinderen en adolescenten met een gewicht van minder dan 50 kg: verlaging van de dosering dient de stapsgewijze verlaging van tweemaal daags 10 mg/kg iedere twee weken niet te overschrijden; bij zuigelingen jonger dan 6 maanden: verlaging van de dosering dient de stapsgewijze verlaging van tweemaal daags 7 mg/kg iedere twee weken niet te overschrijden).

Speciale populaties

Ouderen (65 jaar en ouder)

Bij oudere patiënten met een verminderde nierfunctie wordt aanbevolen de dosis aan te passen (zie "Nierfunctiestoornis" hieronder).

Nierfunctiestoornis

De dagelijkse dosis moet individueel worden aangepast overeenkomstig de nierfunctie.

Voor het aanpassen van de dosis bij volwassen patiënten wordt verwezen naar onderstaande tabel. Om van deze doseringstabel gebruik te maken is een berekening noodzakelijk van de creatinineklaring (CL_{cr}) in ml/min van de patiënt. De CL_{cr} in ml/min bij volwassenen en adolescenten met een gewicht van 50 kg of meer, kan worden berekend door bepaling van het serumcreatinine (mg/dl) met gebruikmaking van de volgende formule:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{leeftijd (jaren)}] \times \text{gewicht (kg)}}{72 \times \text{serumcreatinine (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ voor vrouwen})$$

Daarna wordt wat betreft het lichaamsoppervlak (BSA) de CL_{cr} als volgt aangepast:

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

Aanpassing dosering bij volwassen en adolescentie patiënten met een nierfunctiestoornis en met een gewicht van 50 kg of meer:

Groep	Creatinineklaring (ml/min/1,73 m ²)	Dosis en frequentie
Normaal	≥ 80	500 tot 1500 mg tweemaal daags
Mild	50-79	500 tot 1000 mg tweemaal daags
Matig	30-49	250 tot 750 mg tweemaal daags
Ernstig	< 30	250 tot 500 mg tweemaal daags
Patiënten met een nierziekte in het eindstadium die dialyse ondergaan ⁽¹⁾	-	500 tot 1000 mg eenmaal daags ⁽²⁾

⁽¹⁾ Op de eerste dag van een behandeling met levetiracetam wordt een oplaaddosis van 750 mg aanbevolen.

⁽²⁾ Aansluitend op de dialyse wordt een aanvullende dosis van 250 tot 500 mg aanbevolen.

Bij kinderen met een nierfunctiestoornis dient de dosering van levetiracetam te worden aangepast op basis van de nierfunctie omdat de klaring van levetiracetam is gerelateerd aan de nierfunctie. Deze aanbeveling is gebaseerd op een studie bij volwassen patiënten met een nierfunctiestoornis.

De CL_{cr} in ml/min/1,73 m² bij jonge adolescenten, kinderen en baby's, kan worden berekend door bepaling van het serumcreatinine (mg/dl) met gebruikmaking van de volgende formule (Schwartz formule):

$$CL_{cr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2) = \frac{\text{lengte (cm)} \times k_s}{\text{serumcreatinine (mg/dl)}}$$

$k_s = 0,45$ voor à terme geboren baby's tot 1 jaar; $k_s = 0,55$ voor kinderen jonger dan 13 jaar en voor adolescentie vrouwen; $k_s = 0,7$ voor adolescentie mannen

Aanpassing dosering bij zuigelingen, kinderen en adolescentie patiënten met een nierfunctiestoornis en met een gewicht van minder dan 50 kg

Groep	Dosering en frequentie ⁽¹⁾
-------	---------------------------------------

	Creatinine- klaring (ml/min/1,73 m ²)	Baby's van 1 tot 6 maanden	Baby's van 6 tot 23 maanden, kinderen en adolescenten met een gewicht van minder dan 50 kg
Normaal	≥ 80	7 tot 21 mg/kg (0,07 tot 0,21 ml/kg) tweemaal daags	10 tot 30 mg/kg (0,10 tot 0,30 ml/kg) tweemaal daags
Mild	50-79	7 tot 14 mg/kg (0,07 tot 0,14 ml/kg) tweemaal daags	10 tot 20 mg/kg (0,10 tot 0,20 ml/kg) tweemaal daags
Matig	30-49	3,5 tot 10,5 mg/kg (0,035 tot 0,105 ml/kg) tweemaal daags	5 tot 15 mg/kg (0,05 tot 0,15 ml/kg) tweemaal daags
Ernstig	< 30	3,5 tot 7 mg/kg (0,035 tot 0,07 ml/kg) tweemaal daags	5 tot 10 mg/kg (0,05 tot 0,10 ml/kg) tweemaal daags
Patiënten met een nierziekte in het eindstadium die dialyse ondergaan	--	7 tot 14 mg/kg (0,07 tot 0,14 ml/kg) éénmaal daags ⁽²⁾ ⁽⁴⁾	10 tot 20 mg/kg (0,10 tot 0,20 ml/kg) éénmaal daags ⁽³⁾ ⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Levetiracetam oplossing voor oraal gebruik dient te worden gebruikt bij doses lager dan 250 mg, bij doses die niet een veelvoud van 250 mg zijn, wanneer de aanbevolen dosering niet haalbaar is met het innemen van meerdere tabletten en bij patiënten die niet in staat zijn tabletten te slikken.

⁽²⁾ Op de eerste dag van de behandeling met levetiracetam wordt een oplaaddosis van 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) aanbevolen.

⁽³⁾ Op de eerste dag van de behandeling met levetiracetam wordt een oplaaddosis van 15 mg/kg (0,15 ml/kg) aanbevolen.

⁽⁴⁾ Na dialyse wordt een supplementaire dosis van 3,5 tot 7 mg/kg (0,035 tot 0,07 ml/kg) aanbevolen.

⁽⁵⁾ Na dialyse wordt een supplementaire dosis van 5 tot 10 mg/kg (0,05 tot 0,10 ml/kg) aanbevolen.

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een milde tot matige leverfunctiestoornis hoeft de dosis niet te worden aangepast. Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis kan de creatinineklaring de mate van nierinsufficiëntie onderschatten.

Daarom wordt aanbevolen bij een creatinineklaring < 60 ml/min/1,73 m² de dagelijkse onderhoudsdosering met 50 % te verminderen.

Pediatrische patiënten

De arts dient, in overeenstemming met leeftijd, gewicht en dosis, de meest geschikte farmaceutische toedieningsvorm en sterkte voor te schrijven.

De tablet is niet geschikt voor gebruik bij baby's en kinderen jonger dan 6 jaar.

Bij deze populatie wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de levetiracetam oplossing voor oraal gebruik. Daarnaast zijn de beschikbare dosissterktes van de tabletten niet geschikt voor de initiële behandeling bij kinderen met een gewicht van minder dan 25 kg, bij patiënten die niet in staat zijn tabletten te slikken of bij toedieningen van doses lager dan 250 mg. In alle bovengenoemde gevallen dient de levetiracetam oplossing voor oraal gebruik te worden gebruikt.

Monotherapie

Bij kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar is de veiligheid en werkzaamheid van levetiracetam als monotherapie niet vastgesteld.
Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Adolescenten (16 en 17 jaar oud) met een gewicht van 50 kg of meer en met partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie met recent vastgestelde epilepsie.

Raadpleeg de bovenstaande subrubriek over Volwassenen (18 jaar en ouder) en adolescenten (12 tot 17 jaar) met een gewicht van 50 kg of meer.

Add-on therapie bij baby's van 6 tot 23 maanden, kinderen (2 tot 11 jaar) en adolescenten (12 tot 17 jaar) met een gewicht van minder dan 50 kg

Voor gebruik bij baby's en kinderen jonger dan 6 jaar heeft de levetiracetam oplossing voor oraal gebruik de voorkeur.

Voor kinderen van 6 jaar en ouder dient levetiracetam drank te worden gebruikt bij doses lager dan 250 mg, bij doses die niet een veelvoud van 250 mg zijn, wanneer de aanbevolen dosering niet haalbaar is met het innemen van meerdere tabletten en bij patiënten die niet in staat zijn tabletten door te slikken.

Voor alle indicaties moet de laagste effectieve dosis worden gebruikt. De aanvangsdosering voor kinderen of jongeren van 25 kg dient 250 mg tweemaal daags te zijn, met een maximale dosis van 750 mg tweemaal daags.

Bij alle indicaties is de dosis voor kinderen van 50 kg of meer dezelfde als voor volwassenen. Raadpleeg voor alle indicaties de bovenstaande subrubriek over *Volwassenen (18 jaar en ouder) en adolescenten (12 tot 17 jaar) met een gewicht van 50 kg of meer..*

Add-on therapie bij baby's in de leeftijd van 1 tot 6 maanden

Bij baby's dient de oplossing voor oraal gebruik te worden gebruikt.

Wijze van toediening

De filmomhulde tabletten moeten oraal, met voldoende vloeistof worden ingenomen, al dan niet met voedsel. Na orale toediening kan de bittere smaak van levetiracetam worden ervaren. De dagelijkse dosering wordt in twee gelijke giften toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere pyrrolidonderivaten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Nierfunctiestoornis

Bij toediening van levetiracetam aan patiënten met een nierfunctiestoornis kan een aanpassing van de dosis noodzakelijk zijn. Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis wordt aanbevolen de nierfunctie te bepalen alvorens de dosis vast te stellen (zie rubriek 4.2).

Acuut nierletsel

Het gebruik van levetiracetam is zeer zelden met acuut nierletsel geassocieerd. Het tijdstip van aanvang varieert van enkele dagen tot meerdere maanden.

Aantal bloedcellen

Zeldzame gevallen van een verminderd aantal bloedcellen (neutropenie, agranulocytose, leukopenie, trombocytopenie en pancytopenie) zijn beschreven in verband met de toediening van levetiracetam, in

het algemeen bij aanvang van de behandeling. Een volledige telling van het aantal bloedcellen wordt aangeraden bij patiënten met een aanzienlijke zwakte, pyrexie, recidieve infecties of stollingsstoornissen (rubriek 4.8).

Zelfmoord

Zelfmoord, zelfmoordpoging, zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag zijn gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met anti-epileptica (waaronder levetiracetam). Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken met anti-epileptica heeft een klein toegenomen risico op zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag aangetoond. Het mechanisme van dit risico is niet bekend.

Patiënten dienen derhalve gecontroleerd te worden op verschijnselen van depressie en/of zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag en een juiste behandeling dient te worden overwogen. Patiënten (en verzorgers van patiënten) moet worden geadviseerd medisch advies in te winnen wanneer zich verschijnselen van depressie en/of zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag voordoen.

Abnormale en agressieve gedragingen

Levetiracetam kan leiden tot psychotische symptomen en gedragsmatige afwijkingen, zoals prikkelbaarheid en agressiviteit. Patiënten die worden behandeld met levetiracetam moeten worden gecontroleerd op het ontwikkelen van psychiatrische symptomen die duiden op belangrijke veranderingen in stemming en/of persoonlijkheid. Als dergelijke gedragingen worden waargenomen, dient aanpassen van de behandeling of geleidelijke stopzetting overwogen te worden. Indien stoppen met de behandeling wordt overwogen, raadpleeg rubriek 4.2.

Verergering van aanvallen

Zoals met andere soorten anti-epileptica, kan levetiracetam in zeldzame gevallen de frequentie en ernst van aanvallen doen verergeren. Dit paradoxale effect werd meestal gemeld binnen de eerste maand na het begin van het gebruik van levetiracetam of verhoging van de dosis. Het was omkeerbaar na stopzetting van het geneesmiddel of verlaging van de dosis. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om onmiddellijk hun arts te raadplegen in het geval van een verergering van epilepsie. Gebrek aan werkzaamheid of verergering van aanvallen is bijvoorbeeld gemeld bij patiënten met epilepsie die geassocieerd is met mutaties in de alfa-subeenheid 8 van spanningsgevoelige natriumkanalen (SCN8A).

Verlenging van het QT-interval op het electrocardiogram

Zeldzame gevallen van verlenging van het QT-interval op het ecg zijn waargenomen tijdens de postmarketingsurveillance. Levetiracetam moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een verlenging van het QTc-interval, bij patiënten gelijktijdig behandeld met geneesmiddelen die invloed hebben op het QTc-interval of bij patiënten met reeds bestaande hartziekte of verstoringen van de elektrolytenbalans.

Pediatrische patiënten

De tablet is niet geschikt voor gebruik bij baby's en kinderen jonger dan 6 jaar.

Beschikbare gegevens bij kinderen duiden niet op invloed op de groei en de puberteit. Bij kinderen blijven langetermijneffecten op leren, intelligentie, groei, endocriene functie, puberteit en de vruchtbaarheid echter onbekend.

Hulpstoffen

Levetiracetam Accord 750 mg filmomhulde tabletten bevatten zonnegeel (E110), dat allergische reacties kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Anti-epileptica

Pre-marketing gegevens afkomstig uit klinische studies uitgevoerd met volwassenen duiden erop dat levetiracetam de serumconcentratie van bestaande anti-epileptica (fenytoïne, carbamazepine, valproïnezuur, fenobarbital, lamotrigine, gabapentine en primidon) niet beïnvloedt en dat deze anti-epileptica de farmacokinetiek van levetiracetam niet beïnvloeden.

Zoals bij volwassenen is er bij pediatrische patiënten, die tot 60 mg/kg levetiracetam per dag ontvingen, geen bewijs voor klinisch significante geneesmiddelen interacties.

Een retrospectieve beoordeling van farmacokinetische interacties bij kinderen en adolescenten (4 tot 17 jaar) met epilepsie bevestigde dat adjuvante therapie met oraal toegediend levetiracetam de steady-state serum concentraties van gelijktijdig toegediend carbamazepine en valproaat niet beïnvloedde. Gegevens suggereren echter een 20 % hogere klaring van levetiracetam bij kinderen die enzym-inducerende anti-epileptica gebruiken. Aanpassing van de dosis is niet vereist.

Probenecide

Van probenecide (vier maal daags 500 mg), een middel dat de renale tubulaire secretie blokkeert, is aangetoond dat het de renale klaring remt van de primaire metaboliet maar niet van levetiracetam. Niettemin blijft de concentratie van deze metaboliet laag.

Methotrexaat

Van gelijktijdige toediening van levetiracetam en methotrexaat is gerapporteerd dat dit de klaring van methotrexaat verminderde. Het resulteerde in een verhoogde/verlengde methotrexaatbloedspiegel tot potentieel toxische niveaus. De gehaltes methotrexaat en levetiracetam moeten nauwkeurig gecontroleerd worden bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met beide geneesmiddelen.

Orale contraceptiva en andere farmacokinetische interacties

Levetiracetam in een dosering van 1000 mg per dag had geen invloed op de farmacokinetiek van orale contraceptiva (ethinyloestradiol en levonorgesterol); endocriene parameters (luteïniseringshormoon en progesteron) werden niet veranderd. Levetiracetam in een dosering van 2000 mg per dag had geen invloed op de farmacokinetiek van digoxine en warfarine; de protrombine tijden werden niet veranderd. Gelijktijdige toediening met digoxine, orale contraceptiva en warfarine beïnvloedde de farmacokinetiek van levetiracetam niet.

Laxeermiddelen

Er zijn geïsoleerde meldingen van verminderde werkzaamheid van levetiracetam wanneer het osmotisch laxerend middel macrogol gelijktijdig toegediend werd met orale levetiracetam. Daarom mag macrogol niet oraal worden ingenomen één uur voor en één uur na het innemen van levetiracetam.

Voedsel en alcohol

De mate van absorptie van levetiracetam werd niet veranderd door voedsel, maar de absorptiesnelheid was licht verminderd.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de interactie van levetiracetam met alcohol.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen advies van een specialist te krijgen. Behandeling met levetiracetam moet worden herzien wanneer een vrouw zwanger wil worden. Zoals met alle anti-epileptica moet plotseling staken van de behandeling met levetiracetam worden vermeden, aangezien

dit kan leiden tot doorbraakaanvallen die ernstige gevolgen kunnen hebben voor de vrouw en het ongeboren kind. Indien mogelijk dient de voorkeur te worden gegeven aan monotherapie, omdat behandeling met meerdere anti-epileptica gepaard kan gaan met een hoger risico op aangeboren afwijkingen dan monotherapie, afhankelijk van de gelijktijdig gebruikte anti-epileptica.

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid postmarketinggegevens van zwangere vrouwen die blootgesteld werden aan levetiracetam als monotherapie (meer dan 1800 vrouwen, van wie er meer dan 1500 blootgesteld werden in het eerste trimester) duidt niet op een verhoging van het risico op ernstige aangeboren afwijkingen. Er is slechts beperkt bewijs beschikbaar over de neurologische ontwikkeling van kinderen die *in utero* blootgesteld werden aan levetiracetam als monotherapie. Recente epidemiologische onderzoeken (met ongeveer 100 kinderen) duiden echter niet op een verhoogd risico van neurologische ontwikkelingsstoornissen of -vertragingen.

Levetiracetam kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt, indien het na zorgvuldige beoordeling klinisch noodzakelijk wordt geacht. In dat geval wordt de laagste effectieve dosis aanbevolen.

Fysiologische veranderingen tijdens de zwangerschap kunnen van invloed zijn op de concentratie van levetiracetam. Tijdens de zwangerschap zijn verlaagde plasmaconcentraties van levetiracetam waargenomen. Deze daling is meer uitgesproken tijdens het derde trimester (tot 60 % van de concentratieuitgangswaarde voor de zwangerschap). Bij zwangere vrouwen die behandeld worden met levetiracetam dient gezorgd te worden voor een juiste klinische behandeling.

Borstvoeding

Levetiracetam wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daarom wordt het geven van borstvoeding niet aanbevolen. Indien echter tijdens de periode dat borstvoeding wordt gegeven een behandeling met levetiracetam noodzakelijk is, dient het voordeel/risico van de behandeling te worden afgewogen tegen het belang van het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

In dierstudies werd geen invloed op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3). Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar. Het potentiële risico bij de mens is onbekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Levetiracetam heeft een geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Tengevolge van een mogelijk verschillende individuele gevoeligheid kunnen sommige patiënten voornamelijk bij de aanvang van de behandeling of bij het verhogen van de dosis somnolentie of andere aan het centraal zenuwstelsel gerelateerde symptomen ervaren. Daarom wordt aanbevolen dat patiënten die geschoolde taken moeten uitvoeren, zoals het besturen van voertuigen of het bedienen van machines, de nodige voorzichtigheid in acht nemen. Patiënten wordt aangeraden niet te rijden of machines te bedienen totdat is vastgesteld dat hun vermogen om dergelijke activiteiten uit te voeren niet is aangetast.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen waren nasofaryngitis, somnolentie, hoofdpijn, vermoeidheid en duizeligheid. Het hieronder vermelde bijwerkingenprofiel is gebaseerd op de analyse van het geheel aan gegevens verkregen uit placebogecontroleerde onderzoeken waarin alle indicaties werden onderzocht, waarbij in totaal 3416 patiënten werden behandeld met levetiracetam. Deze

gegevens zijn aangevuld met het gebruik van levetiracetam in corresponderende open-label extensieonderzoeken, alsmede de ervaring in de periode na marktintroductie. Het veiligheidsprofiel van levetiracetam is in het algemeen gelijk voor de verschillende leeftijdsgroepen (volwassenen en pediatrische patiënten) en voor de verschillende goedgekeurde epilepsie-indicaties.

Tabellarisch gerangschikte bijwerkingen

Bijwerkingen afkomstig uit klinische studies (volwassenen, adolescenten, kinderen en baby's >1 maand) en uit post-marketing onderzoek zijn, per orgaansysteem en frequentie, opgenomen in onderstaande tabel. Bijwerkingen worden gerangschikt naar afnemende ernst en hun frequentie wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak: $\geq 1/10$; vaak: $\geq 1/100$, $< 1/10$; soms: $\geq 1/1000$, $< 1/100$; zelden: $\geq 1/10.000$, $< 1/1000$ en zeer zelden: $< 1/10.000$.

Systeem/orgaanklass en volgens gegevensbank MedDRA	Frequentie volgens MedDRA				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen	Nasofaryngitis			Infectie	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Trombocytopenie, leukopenie	Pancytopenie Neutropenie, agranulocytose	
Immuunsysteem-aandoeningen				Geneesmiddelgerelateerde eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), overgevoeligheid (inclusief angio-oedeem en anafylaxie)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexie	Gewichtsafname, gewichtstoename	Hyponatriëmie	
Psychische stoornissen		Depressie, vijandigheid / agressie, angst, insomnia, nervositeit / irritatie	Zelfmoordpoging, zelfmoordgedachten, psychotische stoornis, afwijkend gedrag, hallucinatie, boosheid, verwardheids-toestand, paniekaanval, emotionele labiliteit / stemmingswisselingen, agitatie	Zelfmoord, persoonlijkheidsstoornis, abnormaal denken, delirium	Obsessieve-compulsieve stoornis**
Zenuwstelselaandoeningen	Somnolentie, hoofdpijn	Convulsie, evenwichtsstoornis, duizeligheid, lethargie, tremor	Amnesie, geheugenstoornis, afwijkende coördinatie/ataxie, paresthesie, aandachtsstoornis	Choreo-athetose, dyskinesie, hyperkinesie, loopstoornis, encefalopathie, verergering van de aanvallen, maligne neuroleptica-syndroom*	
Oogaandoeningen			Diplopie, wazig zien		
Evenwichtsorganen ooraandoeningen		Vertigo			

Hartaandoeningen				Elektrocardiogram verlengd QT-interval	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Hoest			
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Abdominale pijn, diarree, dyspepsie, braken, nausea		Pancreatitis ⁽¹⁾	
Lever- en galaandoeningen			Afwijkende leverfunctietest	Leverfalen, hepatitis	
Nier- en urinewegaandoeningen				Acuut nierletsel	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Rash	Alopecia, eczeem, pruritus	Toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson syndroom, erythema multiforme	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Spierzwakte, myalgie	Rabdomyolyse en bloed creatinefosfokinase verhoogd*	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie/vermoeidheid			
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Verwonding		

* Prevalentie is beduidend hoger bij Japanse patiënten in vergelijking met niet-Japanse patiënten.

** Tijdens postmarketingtoezicht zijn bij patiënten met een onderliggende voorgeschiedenis van OCD of psychische stoornissen zeer zeldzame gevallen van de ontwikkeling van obsessieve-compulsieve stoornissen (OCD) waargenomen.

Omschrijving bijzondere bijwerkingen

Het risico op anorexia is hoger wanneer levetiracetam gelijktijdig wordt toegediend met topiramaat.

In een aantal gevallen van alopecia werd herstel waargenomen nadat levetiracetam werd gestaakt. In sommige gevallen van pancytopenie werd beenmergdepressie vastgesteld.

Gevalen van encefalopathie kwamen in het algemeen voor bij aanvang van de behandeling (na enkele dagen tot enkele maanden) en waren omkeerbaar na stopzetting van de behandeling.

Pediatrische patiënten

In placebogecontroleerde en open-label extensieonderzoeken bij patiënten van 1 maand tot 4 jaar werden in totaal 190 patiënten behandeld met levetiracetam. Van deze patiënten werden er zestig in placebogecontroleerde onderzoeken behandeld met levetiracetam. In placebogecontroleerde en open-label extensieonderzoeken bij patiënten van 4 tot 16 jaar werden in totaal 645 patiënten behandeld met levetiracetam. 233 van deze patiënten werden in placebogecontroleerde onderzoeken behandeld met levetiracetam. In beide pediatrie leeftijdsgroepen werden deze gegevens aangevuld met de ervaring van het gebruik van levetiracetam in de periode na marktintroductie.

Bovendien werden 101 zuigelingen jonger dan 12 maanden blootgesteld tijdens een post authorization safety studie (PASS). Voor levetiracetam werden geen nieuwe veiligheidsrisico's geïdentificeerd voor zuigelingen jonger dan 12 maanden met epilepsie.

Het veiligheidsprofiel van levetiracetam is in het algemeen gelijk voor de verschillende leeftijdsgroepen en de verschillende goedgekeurde epilepsie-indicaties. Bij pediatrie patiënten waren in placebogecontroleerde onderzoeken de veiligheidsgegevens in overeenstemming met het veiligheidsprofiel van levetiracetam bij volwassenen, met uitzondering van gedrags- en psychiatrische bijwerkingen, die vaker voorkwamen bij kinderen dan bij volwassenen. Bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 4 tot 16 jaar werden overgeven (zeer vaak, 11,2 %), agitatie (vaak, 3,4 %), stemmingswisselingen (vaak, 2,1 %), emotionele labiliteit (vaak, 1,7 %), agressie (vaak, 8,2 %), afwijkend gedrag (vaak, 5,6 %) en lethargie (vaak, 3,9 %) frequenter gerapporteerd dan in andere leeftijdsgroepen of in het algemene veiligheidsprofiel. Bij baby's en kinderen van 1 maand tot jonger dan 4 jaar werden irritatie (zeer vaak, 11,7 %) en afwijkende coördinatie (vaak, 3,3 %) frequenter gerapporteerd dan in andere leeftijdsgroepen of in het algemene veiligheidsprofiel.

In een dubbelblind, placebogecontroleerde pediatrie veiligheidsstudie met een "non-inferiority" opzet werden bij kinderen in de leeftijd van 4 tot 16 jaar met partieel beginnende aanvallen de cognitieve en neuropsychologische effecten van levetiracetam bepaald. Geconcludeerd werd dat levetiracetam in de per protocol behandelde populatie niet verschilde ("non-inferior") van placebo met betrekking tot de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van de Leiter-R Attention en Memory, Memory Screen Composite score. Bij met levetiracetam behandelde patiënten duiden de uitkomsten met betrekking tot gedrag en emotioneel functioneren op een verergering van agressief gedrag, zoals gemeten op een gestandaardiseerde en systematische manier, waarbij gebruik werd gemaakt van een gevalideerd instrument (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Echter, proefpersonen die levetiracetam namen tijdens een langetermijn open label vervolgonderzoek ervoeren in het algemeen geen verslechtering in hun gedrag en emotioneel functioneren; met name de mate van agressief gedrag was niet erger dan tijdens de uitgangssituatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Symptomen

Somnolentie, agitatie, agressie, verminderd bewustzijnsniveau, verminderde ademhaling en coma werden waargenomen na een overdosering van Levetiracetam Accord.

Behandeling van overdosering

Na een acute overdosering dient de maag te worden geledigd door maagspoeling of door het opwekken van braken. Er is geen specifiek antidotum voor levetiracetam. De behandeling van een overdosering is symptomatisch, waarbij hemodialyse kan worden overwogen. Het dialyse-extractie rendement bedraagt 60 % voor levetiracetam en 74 % voor de primaire metabooliet.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica, andere anti-epileptica,
ATC code: N03AX14.

Het werkzame bestanddeel levetiracetam is een pyrrolidonderivaat (de S-enantiomeer van α -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine-acetamide) en chemisch niet verwant aan de bestaande anti-epileptisch werkende stoffen.

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van levetiracetam is nog niet volledig opgehelderd. *In vitro* en *in vivo* experimenten doen vermoeden dat levetiracetam geen invloed heeft op de fundamentele karakteristieken van de cel en de normale neurotransmissie.

In vitro studies tonen aan dat levetiracetam de intraneuronale Ca^{++} concentratie beïnvloedt door een gedeeltelijke inhibitie van N-type Ca^{++} kanalen en door een vermindering van de afgifte van intraneuronaal Ca^{++} . Daarnaast heeft levetiracetam de door zink en b-carbolines geïnduceerde verminderde gevoeligheid van GABA- en glycine kanalen gedeeltelijk op. Bovendien is in *in vitro* studies aangetoond dat levetiracetam bindt aan een specifieke plaats in het hersenweefsel van knaagdieren. Deze bindingsplaats is het synaptische vesikel eiwit 2A waarvan wordt aangenomen dat het betrokken is bij de vesikel fusie en de exocytose van neurotransmitters. De bindingsaffiniteit van levetiracetam en hieraan verwante analogen aan het presynaptische vesikel eiwit 2A correleert met de potentie van levetiracetam en deze analogen tot anti-aanvals bescherming in het audiogenetische muismodel voor epilepsie. Deze bevindingen doen vermoeden, dat de interactie tussen levetiracetam en het synaptische vesikel eiwit 2A schijnt bij te dragen aan het anti-epileptische werkingsmechanisme van het geneesmiddel.

Farmacodynamische effecten

Levetiracetam induceert een krachtige aanvalsbescherming in een breed scala van diermodellen van zowel partieel als primair gegeneraliseerde aanvallen, zonder dat het een pro-convulsief effect bezit. De primaire metabooliet is inactief.

De werkzaamheid bij de mens in zowel partiële als gegeneraliseerde epileptische aandoeningen (epileptiforme ontlading/fotoparoxismale respons) heeft het brede farmacologische profiel van levetiracetam bevestigd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Adjuvante therapie bij de behandeling van partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen, adolescenten, kinderen en baby's vanaf 1 maand met epilepsie.

De werkzaamheid van levetiracetam bij volwassenen is aangetoond in 3 dubbelblinde, placebo-gecontroleerde onderzoeken waarin 1000 mg, 2000 mg of 3000 mg/dag werd gegeven, verdeeld over 2 doses, met een behandelingsduur van maximaal 18 weken. Uit een gecombineerde analyse bleek, dat het percentage patiënten dat een afname van het aantal partieel beginnende aanvallen per week van 50 % of meer ten opzichte van de basislijn bereikte met een stabiele dosis (12/14 weken) respectievelijk 27,7 %, 31,6 % en 41,3 % bedroeg voor patiënten die 1000, 2000 of 3000 mg levetiracetam kregen en 12,6 % voor patiënten die placebo kregen.

Pediatrische patiënten

Bij pediatrie patiënten (4 tot 16 jaar) is de werkzaamheid van levetiracetam vastgesteld in een dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek met 198 patiënten en met een behandelingsduur van 14 weken. In dit onderzoek kregen de patiënten een vaste dosis levetiracetam van 60 mg/kg/dag, verdeeld over twee doses per dag.

Bij 44,6 % van de patiënten die werden behandeld met levetiracetam en bij 19,6 % van de patiënten die placebo kregen, nam het aantal partieel beginnende aanvallen per week af met 50 % of meer ten

opzichte van de basislijn. Bij voortgezette langetermijnbehandeling was 11,4 % van de patiënten ten minste 6 maanden, en 7,2 % ten minste 1 jaar vrij van aanvallen.

Bij pediatrie patiënten (1 maand tot 4 jaar) is de werkzaamheid van levetiracetam vastgesteld in een dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek met 116 patiënten en met een behandelingsduur van 5 dagen. In dit onderzoek kregen de patiënten 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg of 50 mg/kg per dag van de oplossing voor oraal gebruik gebaseerd op het titratieschema behorend bij hun leeftijd. In deze studie werd bij baby's in de leeftijd van 1 tot 6 maanden een dosis van 20 mg/kg/dag tot 40 mg/kg/dag gebruikt; bij baby's vanaf 6 maanden en kinderen tot 4 jaar werd een dosis van 25 mg/kg/dag tot 50 mg/kg/dag gebruikt. De totale dagelijks dosis werd verdeeld over twee doses per dag.

De primaire maat voor effectiviteit was de responder rate (percentage patiënten met ≥ 50 % vermindering van de gemiddelde dagelijkse frequentie van de partieel beginnende aanvallen ten opzichte van de uitgangssituatie) beoordeeld door een centrale geblindeerde lezer en waarbij gebruik werd gemaakt van een 48-uurs video EEG. De effectiviteitsanalyse was gebaseerd op 109 patiënten bij wie zowel in de aanlooperperiode als tijdens de evaluatieperioden ten minste een 24-uurs video EEG was gemaakt. 43,6 % van de met levetiracetam behandelde patiënten en 19,6 % van de met placebo behandelde patiënten werden als responders beschouwd. Over de gehele leeftijdsgroep waren de resultaten consistent. Bij een voortgezette langetermijnbehandeling was 8,6 % van de patiënten ten minste 6 maanden aanvalsvrij en 7,8 % was ten minste 1 jaar aanvalsvrij.

35 zuigelingen jonger dan 1 jaar met partieel beginnende aanvallen, van wie slechts 13 kinderen jonger dan 6 maanden, werden blootgesteld in placebogecontroleerde klinische onderzoeken.

Monotherapie bij de behandeling van partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij patiënten vanaf 16 jaar met nieuw gediagnosticeerde epilepsie.

De werkzaamheid van levetiracetam als monotherapie is aangetoond in een dubbelblind "non-inferiority" onderzoek in parallelle groepen, waarbij het middel werd vergeleken met carbamazepine met vertraagde afgifte (CR) bij 576 patiënten van 16 jaar en ouder met nieuw of recent gediagnosticeerde epilepsie. De patiënten moesten ofwel niet-geprovoceerde partiële aanvallen hebben ofwel alleen gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen. De patiënten werden willekeurig ingedeeld in een groep die 400 – 1200 mg carbamazepine-CR per dag kreeg of een groep die 1000 – 3000 mg levetiracetam per dag kreeg. De behandelingsduur was, afhankelijk van de respons, maximaal 121 weken.

Bij 73,0 % van de met levetiracetam behandelde patiënten en 72,8 % van de met carbamazepine-CR behandelde patiënten werd een periode van 6 maanden vrij van aanvallen bereikt; het gecorrigeerde absolute verschil tussen de behandelingen was 0,2 % (95 % CI: -7,8 8,2). Meer dan de helft van de proefpersonen bleef 12 maanden vrij van aanvallen (respectievelijk 56,6 % en 58,5 % van de personen die levetiracetam en carbamazepine-CR kregen).

In een onderzoek dat een weerspiegeling was van de klinische praktijk, kon bij een beperkt aantal patiënten die reageerden op de adjuvante behandeling met levetiracetam (36 van de 69 volwassen patiënten) de begeleidende anti-epileptische medicatie worden gestaakt.

Adjuvante therapie bij de behandeling van myoclonische aanvallen bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met juveniele myoclonische epilepsie.

Bij patiënten van 12 jaar en ouder met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie met myoclonische aanvallen in verschillende syndromen is de werkzaamheid van levetiracetam vastgesteld in een dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek met een duur van 16 weken. De meeste patiënten hadden juveniele myoclonische epilepsie.

In dit onderzoek werd 3000 mg levetiracetam per dag gegeven, verdeeld over 2 doses.

Bij 58,3 % van de patiënten die werden behandeld met levetiracetam en bij 23,3 % van de patiënten die placebo kregen, nam het aantal dagen met myoclonische aanvallen per week af met 50 % of meer. Bij voortgezette langetermijnbehandeling was 28,6 % van de patiënten gedurende ten minste 6

maanden vrij van myoclonische aanvallen en was 21,0 % gedurende ten minste 1 jaar vrij van myoclonische aanvallen.

Adjuvante therapie bij de behandeling van primaire gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie.

Bij volwassenen, adolescenten en een beperkt aantal kinderen met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie met primaire gegeneraliseerde tonisch-clonische (PGTC) aanvallen in verschillende syndromen (juvenile myoclonische epilepsie, juvenile epilepsie met absences, kinderepilepsie met absences of epilepsie met Grand Mal aanvallen bij ontwakken) is de werkzaamheid van levetiracetam vastgesteld in een 24 weken durend dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek. In dit onderzoek werd aan volwassenen en adolescenten 3000 mg levetiracetam per dag gegeven en aan kinderen 60 mg/kg/dag, beide verdeeld over 2 doses.

Bij 72,2 % van de patiënten die werden behandeld met levetiracetam en bij 45,2 % van de patiënten die placebo kregen, nam de frequentie van PGTC-aanvallen per week af met 50 % of meer. Bij voortgezette langetermijnbehandeling was 47,4 % van de patiënten gedurende ten minste 6 maanden vrij van tonisch-clonische aanvallen en was 31,5 % gedurende ten minste 1 jaar vrij van tonisch-clonische aanvallen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Levetiracetam is een sterk oplosbare en permeabele stof. Het farmacokinetische profiel is lineair met weinig *intra*- en *inter*individuele proefpersoonvariabiliteit. Na herhaalde toediening is er geen wijziging van de klaring. Er zijn geen aanwijzingen voor enige relevante geslachts-, ras- of circadiaanse verschillen. Bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten met epilepsie is het farmacokinetische profiel vergelijkbaar.

Dankzij de complete en lineaire absorptie kan, op basis van de orale dosis van levetiracetam uitgedrukt in mg/kg lichaamsgewicht, de plasmaspiegel worden voorspeld. Daarom is het niet noodzakelijk de plasmaspiegel van levetiracetam te controleren.

Bij volwassenen en kinderen is een significante correlatie aangetoond tussen speeksel en plasma concentraties (ratio speeksel/plasma concentraties voor de orale tablet en 4 uur na toediening van de orale oplossing liggen tussen 1 en 1,7).

Volwassenen en adolescenten

Absorptie

Levetiracetam wordt na orale toediening snel geabsorbeerd. De orale absolute biologische beschikbaarheid bedraagt nagenoeg 100 %.

De piekplasmaconcentratie (C_{max}) wordt 1,3 uur na toediening bereikt. Na een tweemaal daagse toediening gedurende twee dagen wordt de steady-state bereikt.

Na toediening van een eenmalige dosis van 1000 mg en een herhaalde dosis van 1000 mg tweemaal daags bedraagt de kenmerkende piekplasmaconcentratie (C_{max}) respectievelijk 31 en 43 $\mu\text{g/ml}$. De mate van absorptie is onafhankelijk van de dosis en wordt niet veranderd door voedsel.

Distributie

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de weefselverdeling bij de mens.

Noch levetiracetam noch de primaire metaboliet worden in belangrijke mate gebonden aan plasma-eiwitten (< 10 %). Het verdelingsvolume van levetiracetam bedraagt ongeveer 0,5 tot 0,7 l/kg. Deze waarde ligt dicht bij het totale watervolume van het lichaam.

Biotransformatie

Levetiracetam wordt bij de mens niet extensief gemetaboliseerd. De belangrijkste stofwisselingsroute (24 % van de dosis) bestaat uit een enzymatische hydrolyse van de acetamide-groep. De productie van de primaire metaboliet ucb L057 wordt niet beïnvloed door de levercytochroom-P₄₅₀-iso-enzymen. In een groot aantal weefsels, inclusief bloedcellen, was hydrolyse van de acetamide-groep aantoonbaar. De metaboliet ucb L057 is farmacologisch inactief.

Er werden ook twee onbelangrijke metabolieten geïdentificeerd. De ene ontstaat door hydroxylering van de pyrrolidine-ring (1,6 % van de dosis) en de andere door het opengaan van de pyrrolidine-ring (0,9 % van de dosis). Andere, niet geïdentificeerde componenten maakten voor 0,6 % deel uit van de dosis.

Noch voor levetiracetam of voor de primaire metaboliet was *in vivo* sprake van een enantiomere interconversie.

In vitro is aangetoond, dat levetiracetam en de primaire metaboliet geen remming veroorzaken van de belangrijkste menselijke levercytochroom-P₄₅₀-iso-enzymen (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 1A2), glucuronyltransferase (UGT1A1 en UGT1A6), en de activiteit van epoxidehydroxylase. Daarnaast heeft levetiracetam geen effect op de *in vitro* glucuronidatie van valproïnezuur.

In in cultuur gebrachte menselijke hepatocyten had levetiracetam weinig tot geen effect op CYP1A2, SULTIE1 of UGT1A1. Levetiracetam veroorzaakte een lichte inductie van CYP2B6 en CYP3A4. Data uit *in vitro* onderzoek en *in vivo* interactiedata bij orale contraceptiva, digoxine en warfarine geven aan dat *in vivo* geen significante enzym inductie is te verwachten. Daarom is een interactie van Levetiracetam Accord met andere middelen of *vice versa* onwaarschijnlijk.

Eliminatie

De plasmahalfwaardetijd bij volwassenen bedroeg 7±1 uur en was niet afhankelijk van de dosis, de toedieningsroute of een herhaalde toediening. De gemiddelde totale lichaamsklaring bedroeg 0,96 ml/min/kg.

De belangrijkste excretieroute was *via* de urine en bedroeg gemiddeld 95 % van de dosis (ongeveer 93 % van de dosis werd binnen 48 uur uitgescheiden). De excretie *via* de feces bedroeg slechts 0,3 % van de dosis.

De cumulatieve uitscheiding in de urine van levetiracetam en de primaire metaboliet bedroeg respectievelijk 66 % en 24 % van de dosis gedurende de eerste 48 uur.

De renale klaring van levetiracetam en ucb L057 bedraagt respectievelijk 0,6 en 4,2 ml/min/kg. Dit duidt erop dat levetiracetam wordt uitgescheiden door glomerulaire filtratie en vervolgens in de tubuli wordt gereabsorbeerd, en dat de primaire metaboliet ook wordt uitgescheiden door actieve tubulaire secretie én glomerulaire filtratie. De eliminatie van levetiracetam houdt verband met de creatinineklaring.

Ouderen

Bij ouderen is de halfwaardetijd ongeveer 40 % hoger (10 tot 11 uur). Dit hangt samen met de afname van de nierfunctie in deze populatie (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

De schijnbare lichaamsklaring van zowel levetiracetam als de primaire metaboliet houdt verband met de creatinineklaring. Daarom wordt aanbevolen bij patiënten met matige of ernstige nierfunctiestoornis op basis van de creatinineklaring de dagelijkse onderhoudsdosering van Levetiracetam Accord aan te passen (zie rubriek 4.2).

Bij volwassen proefpersonen met terminale nierinsufficiëntie en anurie bedroeg de halfwaardetijd tussen en tijdens de dialyse periode respectievelijk 25 en 3,1 uur.

Tijdens een kenmerkende vier uur durende dialyse-sessie bedroeg de fractionele verwijdering voor levetiracetam 51 %.

Leverfunctiestoornis

Bij personen met een lichte en matige leverfunctiestoornis was er geen relevante wijziging in de klaring van levetiracetam. Bij de meeste personen met een ernstige leverfunctiestoornis was de klaring van levetiracetam met meer dan 50 % verminderd als gevolg van een bijkomende nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Kinderen (4 tot 12 jaar)

Na een eenmalige orale toediening (20 mg/kg) aan kinderen (6 tot 12 jaar) met epilepsie bedroeg de halfwaardetijd van levetiracetam 6,0 uur. De schijnbare lichaamsklaring was ongeveer 30 % hoger dan bij volwassen epileptici.

Na herhaalde orale toediening (20 tot 60 mg/kg/dag) aan kinderen (4 tot 12 jaar) met epilepsie werd levetiracetam snel geabsorbeerd. De piek-plasma concentratie werd 0,5 tot 1,0 uur na toediening waargenomen. Lineaire en dosis proportionele stijgingen werden waargenomen voor de piek-plasma concentraties en de oppervlakte onder de curve. De eliminatie halfwaardetijd bedroeg ongeveer 5 uur. De schijnbare lichaamsklaring was 1,1 ml/min/kg.

Baby's en kinderen (1 maand tot 4 jaar)

Na een eenmalige orale toediening (20 mg/kg) van een 100 mg/ml oplossing voor oraal gebruik aan epileptische kinderen (1 maand tot 4 jaar) werd levetiracetam snel geabsorbeerd en piek-plasma concentraties werden ongeveer 1 uur na toediening waargenomen. Farmacokinetische resultaten wijzen erop dat de halfwaardetijd korter was (5,3 uur) dan die bij volwassenen (7,2 uur) en de schijnbare klaring was sneller (1,5 ml/min/kg) dan die bij volwassenen (0,96 ml/min/kg).

In de farmacokinetische populatie analyse, uitgevoerd bij patiënten in de leeftijd vanaf 1 maand tot 16 jaar, was er een significante correlatie tussen het lichaamsgewicht, de schijnbare klaring (met het stijgen van het lichaamsgewicht nam de klaring toe) en het schijnbare distributievolume. De leeftijd had ook een invloed op beide parameters. Dit effect was meer uitgesproken voor de jongere baby's en nam af bij het stijgen van de leeftijd; rondom de leeftijd van 4 jaar was dit effect verwaarloosbaar.

In beide farmacokinetische populatieanalyses was sprake van een stijging van de schijnbare klaring van levetiracetam met ongeveer 20 % wanneer het gelijktijdig werd toegediend met een enzyminducerend anti-epilepticum.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens, afkomstig uit conventionele studies naar veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel, duiden niet op een speciaal risico voor de mens.

Bijwerkingen die niet werden waargenomen in klinische studies maar wel werden gezien bij de rat en in mindere mate bij de muis bij dosis niveaus vergelijkbaar met humane dosis niveaus en met

mogelijke relevantie voor klinisch gebruik, waren leververanderingen die duiden op een adaptatie reactie zoals toegenomen gewicht en centrilobulaire hypertrofie, vette infiltratie en toegenomen leverenzymen in het plasma.

Er werden bij ratten bij ouderdieren en F1 generatie geen bijwerkingen waargenomen op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid of het vermogen op voortplanting met doses tot 1800 mg/kg/dag (6 keer de maximaal aanbevolen humane dosis op basis van mg/m² of op basis van blootstelling).

Twee embryo-foetale ontwikkelingsstudies werden uitgevoerd bij ratten met doses van 400, 1200 en 3600 mg/kg/dag. In slechts één van deze twee studies was bij 3600 mg/kg/dag sprake van een lichte afname in het foetale gewicht die samenging met een marginale toename van skeletveranderingen/kleine anomalieën. Er was geen effect op de embryonale mortaliteit en geen toename in de incidentie van malformaties. De NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) was bij drachtige vrouwelijke ratten 3600 mg/kg/dag (12 keer de maximaal aanbevolen humane dosis op basis van mg/m²) en bij foetussen 1200 mg/kg/dag.

Vier embryo-foetale ontwikkelingsstudies werden uitgevoerd bij konijnen met doses van 200, 600, 800, 1200 en 1800 mg/kg/dag. De dosis van 1800 mg/kg/dag veroorzaakte een duidelijke maternale toxiciteit en een afname van het foetale gewicht die samenging met een toegenomen incidentie van foetussen met cardiovasculaire anomalieën/skelet veranderingen. De NOAEL bedroeg <200 mg/kg/dag voor de moederdieren en 200 mg/kg/dag voor de foetussen (gelijk aan de maximaal aanbevolen humane dosis op basis van mg/m²).

Met levetiracetam werd een peri- en postnatale ontwikkelingsstudie uitgevoerd bij ratten met doses van 70, 350 en 1800 mg/kg/dag. Voor de F0 wijfjes en voor de overleving, groei en ontwikkeling van de F1 nakomelingen tot aan het spenen bedroeg de NOAEL \geq 1800 mg/kg/dag (6 keer de maximaal aanbevolen humane dosis op basis van mg/m²).

Neonatale en dierstudies bij onvolwassen ratten en honden toonden aan dat er in doseringen tot 1800 mg/kg/dag (6 tot 17 keer de maximaal aanbevolen humane dosis op basis van mg/m²) geen bijwerkingen werden gezien in één van de eindpunten voor wat betreft standaardontwikkeling of geslachtsrijp worden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet:

Croscarmellose natrium

Povidon K-30

Watervrij colloïdaal silicium

Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling:

Polyvinylalcohol

Titaandioxide (E171)

Macrogol

Talk

500 mg

Geel ijzeroxide (E172)

750 mg

Rood ijzeroxide (E172)

Zonnegeel FBF (E110)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/Alu blisterverpakking:

Enkele verpakking à 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 tabletten.

Eenheidsdosisverpakking (geperforeerde blister voor eenheidsdoses) à 30x1, 60x1 en 100x1 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanje

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Voor 250 mg:

EU/1/11/712/001-007 (10/20/30/50/60/100/200 tabletten in PVC/alu blisterstrip)

EU/1/11/712/029-031(30/60/100 tabletten in blisterstrip voor eenheidsdoses)

Voor 500 mg:

EU/1/11/712/008-014 (10/20/30/50/60/100/200 tabletten in PVC/alu blisterstrip)

EU/1/11/712/032-034 (30/60/100 tabletten in blisterstrip voor eenheidsdoses)

Voor 750mg:

EU/1/11/712/015-021 (10/20/30/50/60/100/200 tabletten in PVC/alu blisterstrip)

EU/1/11/712/035-037 (30/60/100 tabletten in blisterstrip voor eenheidsdoses)

Voor 1000mg:

EU/1/11/712/022-028 (10/20/30/50/60/100/200 tabletten in PVC/alu blisterstrip)

EU/1/11/712/038-040(30/60/100 tabletten in blisterstrip voor eenheidsdoses)

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 oktober 2011

Datum van laatste verlenging: 22 juli 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN VEREISTEN VOOR DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN VEREISTEN VOOR DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentie data (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos met 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levetiracetam Accord 250 mg filmomhulde tabletten
Levetiracetam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 250 mg levetiracetam.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 filmomhulde tabletten
20 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten
200 filmomhulde tabletten
30 X 1 filmomhulde tabletten
60 X 1 filmomhulde tabletten
100 X 1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter. Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

-

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanje

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/712/001-007 (10/20/30/50/60/100/200 tabletten in PVC/alu blisterstrip)
EU/1/11/712/029-031(30/60/100 tabletten in blisterstrip voor eenheidsdoses)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Levetiracetam Accord 250 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

PVC-Alu blister

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levetiracetam Accord 250 mg filmomhulde tabletten
Levetiracetam

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos met 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levetiracetam Accord 500 mg filmomhulde tabletten
Levetiracetam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg levetiracetam.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 filmomhulde tabletten
20 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten
200 filmomhulde tabletten
30 X 1 filmomhulde tabletten
60 X 1 filmomhulde tabletten
100 X 1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

-

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanje

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/712/008-014 (10/20/30/50/60/100/200 tabletten in PVC/alu blisterstrip)
EU/1/11/712/032-034 (30/60/100 tabletten in blisterstrip voor eenheidsdoses)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Levetiracetam Accord 500 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

PVC-Alu blister

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levetiracetam Accord 500 mg filmomhulde tabletten
Levetiracetam

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos met 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levetiracetam Accord 750 mg filmomhulde tabletten
Levetiracetam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 750 mg levetiracetam.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat zonnegeel (E110). Zie de bijsluiters voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 filmomhulde tabletten
20 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten
200 filmomhulde tabletten
30 X 1 filmomhulde tabletten
60 X 1 filmomhulde tabletten
100 X 1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiters. Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

-

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

-

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanje

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/712/015-021 (10/20/30/50/60/100/200 tabletten in PVC/alu blisterstrip)
EU/1/11/712/035-037 (30/60/100 tabletten in blisterstrip voor eenheidsdoses)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Levetiracetam Accord 750 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

PVC-Alu blister

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levetiracetam Accord 750 mg filmomhulde tabletten
Levetiracetam

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos met 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levetiracetam Accord 1000 mg filmomhulde tabletten
Levetiracetam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 1000 mg levetiracetam.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 filmomhulde tabletten
20 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten
200 filmomhulde tabletten
30 X 1 filmomhulde tabletten
60 X 1 filmomhulde tabletten
100 X 1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter. Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

-

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanje

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/712/022-028 (10/20/30/50/60/100/200 tabletten in PVC/alu blisterstrip)
EU/1/11/712/038-040 (30/60/100 tabletten in blisterstrip voor eenheidsdoses)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Levetiracetam Accord 1000 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

PVC-Alu blister

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levetiracetam Accord 1000 mg filmomhulde tabletten
Levetiracetam

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: Informatie voor de patiënt

Levetiracetam Accord 250 mg filmomhulde tabletten
Levetiracetam Accord 500 mg filmomhulde tabletten
Levetiracetam Accord 750 mg filmomhulde tabletten
Levetiracetam Accord 1000 mg filmomhulde tabletten
levetiracetam

Lees goed de hele bijsluiter voordat u of uw kind dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Levetiracetam Accord en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen.
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie.

1. Wat is Levetiracetam Accord en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Levetiracetam Accord is een anti-epilepticum (een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van epileptische aanvallen).

Levetiracetam Accord wordt:

- als enig middel gebruikt voor de behandeling van een bepaalde vorm van epilepsie bij volwassenen en jongeren van 16 jaar en ouder met nieuw gediagnosticeerde epilepsie. Epilepsie is een aandoening waarbij patiënten herhaaldelijk stuipen (epileptische aanvallen) krijgen. Levetiracetam Accord wordt gebruikt voor die vorm van epilepsie waarbij de stuipen aanvankelijk slechts één kant van de hersenen treffen, maar zich later kunnen uitbreiden naar grotere gebieden aan beide kanten van de hersenen (partieel beginnende aanval met of zonder secundaire generalisatie). Levetiracetam wordt aan u voorgeschreven door uw arts om het aantal aanvallen te verminderen.
- gebruikt bij patiënten die al een ander anti-epilepticum gebruiken voor de behandeling van:
 - partieel beginnende aanvallen met of zonder generalisatie bij volwassenen, jongeren, kinderen en zuigelingen van 1 maand en ouder;
 - myoklonische aanvallen (korte, schokkerige trekkingen van een spier of spiergroep) bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder met juveniele myoklonische epilepsie;
 - primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen (heftige aanvallen, ook met verlies van het bewustzijn) bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie (een vorm van epilepsie met een vermoedelijk genetische oorzaak).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

- Als u aan nierproblemen lijdt, dient u de instructies van uw arts op te volgen. Uw arts kan beslissen of uw dosering moet worden aangepast.
- Als u bij uw kind enige vertraging in de groei of onverwachte ontwikkeling in de puberteit bemerkt, raadpleeg dan uw arts.
- Een klein aantal mensen dat werd behandeld met anti-epileptica zoals Levetiracetam Accord, heeft gedachten gehad om zichzelf te verwonden of zichzelf te doden. Raadpleeg uw arts, wanneer bij u sprake is van depressieve verschijnselen en/of zelfmoordgedachten.
- als u een familiale of medische voorgeschiedenis van een onregelmatig hartritme heeft (zichtbaar op een electrocardiogram), of als u een ziekte heeft en/of een behandeling krijgt die u vatbaar maakt voor een onregelmatig hartritme of verstoorde zoutbalans.

Vertel het uw arts of apotheker als een van de volgende bijwerkingen ernstig wordt of langer duurt dan een paar dagen:

- Abnormale gedachten, prikkelbaarheid of agressiever reageren dan gewoonlijk, of als u of uw familie en vrienden belangrijke veranderingen zien in stemming of gedrag.
- Verergering van epilepsie:
Uw aanvallen kunnen in zeldzame gevallen erger worden of vaker optreden, vooral tijdens de eerste maand na de start van de behandeling of verhoging van de dosis.
Bij een zeer zeldzame vorm van op jonge leeftijd optredende epilepsie (epilepsie die verband houdt met SCN8A-mutaties) die meerdere soorten aanvallen en verlies van vaardigheden veroorzaakt, kunt u tijdens uw behandeling merken dat de aanvallen aanwezig blijven of verergeren.

Als u een van deze nieuwe symptomen ervaart tijdens het gebruik van Levetiracetam Accord, neem dan zo snel mogelijk contact op met een arts.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

- Levetiracetam Accord is niet aangewezen als enig middel (monotherapie) bij kinderen en jongeren jonger dan 16 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Levetiracetam Accord nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Neem geen macrogol in (een laxeermiddel) één uur voordat en nadat u Levetiracetam Accord heeft ingenomen want het kan een verlies van zijn effectiviteit veroorzaken.

Zwangerschap en borstvoeding:

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding?? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Levetiracetam kan uitsluitend tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien het na zorgvuldige beoordeling noodzakelijk wordt geacht door uw arts. U mag niet stoppen met uw behandeling zonder dit eerst met uw arts te hebben besproken.

Een risico van geboortefwijkingen voor uw ongeboren kind kan niet volledig worden uitgesloten.

Het geven van borstvoeding wordt tijdens de behandeling niet aanbevolen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Levetiracetam Accord kan een effect hebben op uw rijvaardigheid of het bedienen van werktuigen of machines, daar het slaperigheid kan veroorzaken. Dit komt meestal voor bij het begin van de behandeling of na een verhoging van de dosering. U dient niet te rijden of machines te bedienen totdat is vastgesteld dat uw vermogen om dergelijke activiteiten uit te voeren niet is aangetast.

Levetiracetam Accord 750 mg filmomhulde tabletten bevatten zonnegeel FCF (E110)

De kleurstof zonnegeel FCF (E110) kan overgevoeligheidsreacties veroorzaken.

De andere sterktes van Levetiracetam Accord bevatten deze hulpstof niet.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Neem het aantal tabletten in, zoals voorgeschreven door uw arts.

Levetiracetam Accord moet twee keer per dag worden ingenomen, één keer 's ochtends en één keer 's avonds, iedere dag op ongeveer hetzelfde tijdstip.

Aanvullende therapie en monotherapie (vanaf 16 jaar)

- **Volwassenen (18 jaar en ouder) en jongeren (12 tot 17 jaar) met een gewicht van 50 kg of meer:**

Aanbevolen dosis: iedere dag tussen de 1000 mg en 3000 mg .

Wanneer u voor het eerst begint met het gebruiken van Levetiracetam Accord zal uw arts gedurende 2 weken een lagere dosis voorschrijven, voordat u de dagelijkse laagste dosering krijgt.

Bijvoorbeeld: bij een dagdosering die moet uitkomen op 1000 mg is uw lagere aanvangsdosering 1 tablet van 250 mg 's ochtends en 1 tablet van 250 mg 's avonds, en wordt de dosis met geleidelijke stappen verhoogd zodat die na 2 weken op 1000 mg per dag uitkomt.

- **Jongeren (12 tot 17 jaar) met een gewicht van 50 kg of minder:**

Uw arts schrijft op basis van gewicht en dosis de meest geschikte farmaceutische vorm van levetiracetam voor.

Dosis bij zuigelingen (1 tot 23 maanden) en kinderen (2 tot 11 jaar) met een gewicht minder dan 50 kg:

Uw arts zal, in overeenstemming met leeftijd, gewicht en dosis, de meest geschikte farmaceutische vorm van levetiracetam voorschrijven.

Een oplossing voor oraal gebruik is een geschiktere formulering voor baby's en kinderen jonger dan 6 jaar en voor kinderen en jongeren (van 6 tot 17 jaar) met een gewicht van minder dan 50 kg en wanneer met tabletten een specifieke dosering niet kan worden aangepast.

Hoe wordt dit middel ingenomen?

Slik de Levetiracetam Accord tabletten met een voldoende hoeveelheid vloeistof door (bijvoorbeeld een glas water). U mag Levetiracetam Accord met of zonder voedsel innemen. Na toediening via de mond kan de bittere smaak van levetiracetam worden ervaren.

Duur van de behandeling:

- Levetiracetam Accord wordt gebruikt voor een chronische behandeling. U dient met de behandeling met Levetiracetam Accord door te gaan, net zolang als uw arts u heeft voorgeschreven.
- Zonder advies van uw arts dient u de behandeling niet te stoppen, omdat hierdoor uw aanvallen kunnen toenemen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Wanneer u van dit middel te veel hebt ingenomen zijn de mogelijke bijwerkingen: slaperigheid, agitatie, agressie, verminderde alertheid, remming van de ademhaling en coma.

Raadpleeg uw arts wanneer u meer tabletten hebt ingenomen dan u zou mogen. Uw arts zal beslissen wat de best mogelijke behandeling van een overdosering is.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Raadpleeg uw arts wanneer u één of meer doses hebt overgeslagen. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Het gebruik van Levetiracetam Accord moet geleidelijk worden gestaakt om een toename van de aanvallen te vermijden.

Indien uw arts besluit de behandeling met Levetiracetam Accord te stoppen, zal hij/zij u instrueren over een geleidelijke afbouw van Levetiracetam Accord.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of ga naar de dichtstbijzijnde afdeling voor spoedeisende hulp als u het volgende bemerkt:

- Zwakheid, licht gevoel in het hoofd of duizeligheid, moeilijkheden bij het ademen – dit kunnen tekenen van een ernstige allergische (anafylactische) reactie zijn;
- Zwelling van het gezicht, de lippen, de tong en de keel (Quincke's oedeem);
- Griepachtige symptomen en uitslag in het gezicht gevolgd door meer uitslag met koorts, verhoogde leverenzymwaarden vastgesteld bij bloedtesten en een toename van een bepaald type witte bloedcel (eosinofilie) en vergrote lymfeklieren (reactie op een geneesmiddel met eosinofilie en systemische symptomen (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms [DRESS]*));
- Symptomen zoals laag urinevolume, vermoeidheid, misselijkheid, braken, verwarring en zwellingen in de benen, enkels of voeten – dit kunnen tekenen zijn van een plotselinge afname van de nierfunctie;
- Huiduitslag, mogelijk met blaarvorming, in de vorm van kleine 'schietschijven' (vlekken met een donkere kern, omgeven door een lichter gebied, met een donkere rand aan de buitenkant) (*erythema multiforme*);
- Wijdverspreide huiduitslag met blaren en afschilfering van de huid, vooral rond de mond, neus, ogen en geslachtsdelen (*Stevens-Johnson-syndroom*);
- Een ernstigere vorm van huiduitslag die afschilfering van de huid op meer dan 30% van het lichaamsoppervlak veroorzaakt (*toxische epidermale necrolyse*);
- Teken van ernstige mentale veranderingen of als iemand in uw omgeving andere tekenen van verwarring, somnolentie (slaperigheid), amnesie (geheugenverlies), geheugenstoornis (vergeetachtigheid), abnormaal gedrag of andere neurologische tekenen waaronder ongewilde of ongecontroleerde bewegingen vaststelt. Dit kunnen symptomen van encefalopathie zijn.

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen waren ontsteking van het neus- en keelslijmvlies (nasofaryngitis), slaperigheid, hoofdpijn, vermoeidheid en duizeligheid. Aan het begin van de behandeling of bij het verhogen van de dosering, kunnen bijwerkingen als slaperigheid, vermoeidheid en duizeligheid in het algemeen meer voorkomen. Deze effecten verminderen echter in de tijd.

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- ontsteking neus-keelholte;
- somnolentie (slaperigheid), hoofdpijn.

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- anorexie (verlies van eetlust);
- depressie, vijandigheid of agressie, angst, slapeloosheid, zenuwachtigheid of prikkelbaarheid;
- stuipen, evenwichtsstoornis, duizeligheid (wankel gevoel), lethargie (gebrek aan energie en enthousiasme), tremor (onvrijwillig beven);
- vertigo (draaiduizeligheid);
- hoest ;
- buikpijn, diarree, spijsverteringsstoornis (indigestie), braken, misselijkheid;
- huiduitslag;
- asthenie/vermoeidheid.

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- verminderd aantal bloedplaatjes, verminderd aantal witte bloedcellen;
- gewichtsverlies, gewichtstoename;
- zelfmoordpoging en zelfmoordgedachten, mentale stoornis, afwijkend gedrag, hallucinatie, boosheid, verwardheid, paniekaanval, emotionele instabiliteit/stemmingswisselingen, agitatie;
- amnesie (geheugenverlies), geheugenstoornis (vergeetachtigheid), afwijkende coördinatie / ataxia (coördinatiestoornis), paresthesie (tintelingen), aandachtsstoornis (concentratieverlies);
- diplopie (dubbel zien), wazig zien;
- verhoogde/abnormale resultaten na een leverfunctietest;
- haarverlies, eczeem, jeuk;
- spierzwakte, myalgie (spierpijn);
- verwonding.

Zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers

- infectie;
- verminderd aantal van alle bloedceltypen;
- ernstige allergische reacties (DRESS, anafylactische reactie [ernstige en belangrijke allergische reactie], Quincke's oedeem [opzwellen van gezicht, lippen, tong en keel]);
- verlaagd natriumgehalte in het bloed;
- zelfmoord, persoonlijkheidsstoornis (gedragsproblemen), abnormaal denken (langzaam denken, niet in staat zijn om zich te concentreren);
- delirium;
- encefalopathie (raadpleeg de subrubriek “neem onmiddellijk contact op met uw arts” voor een gedetailleerde beschrijving van de verschijnselen);
- aanvallen kunnen erger worden of vaker optreden;
- ongecontroleerde spierkrampen van het hoofd, de romp en de benen, moeilijkheden bij het controleren van bewegingen, hyperkinesie (hyperactiviteit);
- verandering van het hartritme (elektrocardiogram);
- alvleesklierontsteking;
- leverfalen, leverontsteking;
- plotselinge afname van de nierfunctie;
- huiduitslag, waarbij blaren kunnen worden gevormd die eruitzien als kleine schietschijven (een donkere vlek in het centrum, daaromheen een gebied dat lichter van kleur is en daaromheen een begrensde donkere ring; *erythema multiforme*), een wijdverspreide uitslag met blaren en afschilferende huid, voornamelijk rond de mond, neus, ogen en genitaliën (*Stevens-Johnson syndroom*) en een ernstigere vorm van uitslag waarbij een groot deel van de huid (meer dan 30 % van het lichaamsoppervlak) afschilfert (*toxische epidermale necrolyse*);
- rabdomyolyse (afbraak van spierweefsel) en geassocieerde toename van bloed creatinefosfokinase. Prevalentie is beduidend hoger bij Japanse patiënten in vergelijking met niet-Japanse patiënten.
- mankheid of moeite met lopen;
- combinatie van koorts, stijve spieren, onstabiele bloeddruk en hartslag, verwardheid en een verminderd bewustzijn (dit kunnen tekenen zijn van een aandoening genaamd *maligne neurolepticasyndroom*). Dit komt veel vaker voor bij Japanse patiënten dan bij niet-Japanse patiënten.

Zeer zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers

- herhaalde ongewenste gedachten of gevoelens of de drang om iets steeds weer opnieuw te doen (obsessieve-compulsieve stoornis).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V*. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de doordrukstrip na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is levetiracetam.

Elke filmomhulde tablet bevat 250 mg, 500 mg, 750 mg of 1000 mg levetiracetam.

De ingrediënten van de kern van de tablet zijn:

croscarmellose natrium, Povidon K-30, watervrij colloïdaal silicium, magnesiumstearaat (E470b).

De filmomhulling bevat:

250 mg:

polyvinylalcohol, titaandioxide (E171), macrogol, talk.

500 mg:

polyvinylalcohol, titaandioxide (E171), macrogol, talk, geel ijzeroxide (E172).

750 mg:

polyvinylalcohol, titaandioxide (E171), macrogol, talk, rood ijzeroxide (E172), zonnegeel FCF (E110).

1000 mg:

polyvinylalcohol, titaandioxide (E171), macrogol, talk.

Hoe ziet Levetiracetam Accord eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

250 mg:

Witte tot gebroken witte, ovale, dubbelbolle, filmomhulde tabletten met de opdruk 'L 64' en een breukstreep op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

500 mg:

Gele, ovale, dubbelbolle, filmomhulde tabletten met de opdruk 'L 65' en een breukstreep op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

750 mg:

Roze, ovale, dubbelbolle, filmomhulde tabletten met de opdruk 'L 66' en een breukstreep op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

1000 mg:

Witte tot gebroken witte, ovale, dubbelbolle, filmomhulde tabletten met de opdruk 'L 67' en een breukstreep op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

Levetiracetam Accord 250 mg, 500 mg, 750 mg en 1000 mg filmomhulde tabletten zijn verpakt in PVC-Alu blisterstrips. De blisterstrips zijn verder verpakt in een doosje met bijsluiter à 10, 20, 30, 50, 60, 100 en 200 tabletten per verpakking. Bovendien zijn de tabletten verkrijgbaar in blisterstrips voor eenheidsdoses in verpakkingsgroottes van 30x1, 60x1 en 100x1 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht..

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Spanje

Fabrikant

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Polen

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand/JJJJ}.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>)