

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml mikstur, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder 100 mg levetiracetam.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver ml inneholder 1,50 mg metylparahydroksybenzoat (E218), 0,15 propylparahydroksybenzoat (E216), 290 mg flytende maltitol (E965), 3,26 mg propylenglykol (E1520) og 0,25 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning

Klar, svakt gul-brun oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

Levetiracetam Actavis Group er indisert som tilleggsbehandling

- ved behandling av partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering hos voksne, ungdom, barn og spedbarn fra 1 måned.
- ved behandling av myoklone anfall hos voksne og ungdom fra 12 år med juvenil myoklon epilepsi.
- ved behandling av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall hos voksne og ungdom fra 12 år med idiopatisk generalisert epilepsi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Partielle epileptiske anfall

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

Alle indikasjoner

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

Den terapeutiske startdosen er 500 mg to ganger daglig. Denne dosen kan gis fra første behandlingsdag. En lavere startdose på 250 mg to ganger daglig kan imidlertid gis basert på legens

vurdering av reduksjon av anfall kontra potensielle bivirkninger. Denne kan økes til 500 mg to ganger daglig etter to uker.

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

Ungdom (12 til 17 år) som veier under 50 kg og barn fra og med 1 måned

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

Seponering

Dersom behandlingen med levetiracetam må seponeres, anbefales en gradvis nedtrapping i henhold til gjeldende klinisk praksis (f.eks. hos voksne og ungdom som veier mer enn 50 kg: reduksjon med 500 mg to ganger daglig hver andre til fjerde uke. Hos spedbarn eldre enn 6 måneder, barn og ungdom som veier mindre enn 50 kg: dosereduksjon bør ikke overskride 10 mg/kg to ganger daglig annenhver uke. Hos spedbarn (under 6 måneder): dosereduksjon bør ikke overskride 7 mg/kg to ganger daglig annenhver uke.).

Spesielle populasjoner

Eldre (65 år og eldre)

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

Nedsatt nyrefunksjon

Døgndosen tilpasses individuelt til nyrefunksjonen.

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

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

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

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

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

Gruppe	Kreatininclearance (ml/min/1,73m ²)	Dose og hyppighet
Normal	≥ 80	500 til 1500 mg to ganger daglig
Mild	50-79	500 til 1000 mg to ganger daglig
Moderat	30-49	250 til 750 mg to ganger daglig
Alvorlig	< 30	250 til 500 mg to ganger daglig

Pasienter med terminal nyresykdom som gjennomgår dialyse (1)	-	500 to 1000 mg én gang daglig (2)
--	---	-----------------------------------

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

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

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

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

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

ks=0,45 for terminfødte spedbarn opptil 1 år, ks=0,55 for barn opptil 13 år og for jenter i ungdomsalder, ks=0,7 for gutter i ungdomsalder.

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

Gruppe	Kreatinin clearance (ml/min/1,73m ²)	Dose og hyppighet (1)	
		Spedbarn fra 1 opptil 6 måneder	Spedbarn fra 6 til 23 måneder, barn og ungdom som veier mindre enn 50 kg
Normal	≥ 80	7 til 21 mg/kg (0,07 til 0,21 ml/kg) to ganger daglig	10 til 30 mg/kg (0,10 til 0,30 ml/kg) to ganger daglig
Mild	50-79	7 til 14 mg/kg (0,07 til 0,14 ml/kg) to ganger daglig	10 til 20 mg/kg (0,10 til 0,20 ml/kg) to ganger daglig
Moderat	30-49	3,5 til 10,5 mg/kg (0,035 til 0,105 ml/kg) to ganger daglig	5 til 15 mg/kg (0,05 til 0,15 ml/kg) to ganger daglig
Alvorlig	< 30	3,5 til 7 mg/kg (0,035 til 0,07 ml/kg) to ganger daglig	5 til 10 mg/kg (0,05 til 0,10 ml/kg) to ganger daglig
Pasienter med terminal nyresykdom som gjennomgår dialyse	--	7 til 14 mg/kg (0,07 til 0,14 ml/kg) én gang daglig (2) (4)	10 til 20 mg/kg (0,10 til 0,20 ml/kg) én gang daglig (3) (5)

(1) Levetiracetam Actavis Group mikstur, oppløsning bør brukes ved doser under 250 mg, ved doser som ikke er delbare med 250 mg, dvs. når doseringsanbefalingene ikke kan oppnås ved å ta flere tabletter, og til pasienter som ikke er i stand til å svelge tabletter.

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

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

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

(5) Etter dialyse anbefales 5 til 10 mg/kg (0,05 til 0,10 ml/kg) som supplerende dose.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, kan kreatininclearance underestimere nedsatt nyrefunksjon. En reduksjon av den daglige vedlikeholdsdosen på 50 % anbefales derfor når kreatininclearance er $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Pediatrisk populasjon

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

Mikstur, oppløsning er legemiddelformen som foretrekkes til bruk hos spedbarn og barn under 6 år. Dessuten er de tilgjengelige tablettstyrkene ikke egnet til innledende behandling hos barn som veier mindre enn 25 kg, hos pasienter som ikke kan svelge tabletter eller til administrering av doser under 250 mg. I alle disse tilfellene bør Levetiracetam mikstur brukes.

Monoterapi

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

Ingen data er tilgjengelige.

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

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

Tilleggsbehandling hos spedbarn i alderen 6 til 23 måneder, barn (2 til 11 år) og ungdom (12 til 17 år) som veier mindre enn 50 kg

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

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

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

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

Doseanbefalinger for spedbarn fra og med 6 måneder, barn og ungdom:

Vekt	Startdose: 10 mg/kg to ganger daglig	Maksimal dose: 30 mg/kg to ganger daglig
6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0,6 ml) to ganger daglig	180 mg (1,8 ml) to ganger daglig
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 ml) to ganger daglig	300 mg (3 ml) to ganger daglig
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 ml) to ganger daglig	450 mg (4,5 ml) to ganger daglig
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) to ganger daglig	600 mg (6 ml) to ganger daglig
25 kg	250 mg to ganger daglig	750 mg to ganger daglig
Fra 50 kg ⁽²⁾	500 mg to ganger daglig	1500 mg to ganger daglig

⁽¹⁾ Barn som veier 25 kg eller mindre, bør helst starte behandlingen med Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml mikstur, oppløsning.

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

Tilleggsbehandling hos spedbarn i alderen fra og med 1 måned opptil 6 måneder

Den terapeutiske startdosen er 7 mg/kg to ganger daglig.

Avhengig av klinisk effekt og tolerabilitet, kan dosen økes med 7 mg/kg to ganger daglig annenhver uke opptil den anbefalte dosen på 21 mg/kg to ganger daglig. Doseendringer må ikke overstige økninger eller reduksjoner på 7 mg/kg to ganger daglig annenhver uke. Den laveste dosen som gir effekt bør brukes.

Spedbarn bør starte behandlingen med Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml mikstur, oppløsning.

Doseanbefalinger for spedbarn i alderen fra og med 1 måned opptil 6 måneder:

Vekt	Startdose: 7 mg/kg to ganger daglig	Maksimal dose: 21 mg/kg to ganger daglig
4 kg	28 mg (0,3 ml) to ganger daglig	84 mg (0,85 ml) to ganger daglig
5 kg	35 mg (0,35 ml) to ganger daglig	105 mg (1,05 ml) to ganger daglig
7 kg	49 mg (0,5 ml) to ganger daglig	147 mg (1,5 ml) to ganger daglig

Tre pakninger er tilgjengelig:

- Én 300 ml flaske med en 10 ml sprøyte til oral bruk (gir opptil 1000 mg levetiracetam), med en målestrek for hver 0,25 ml (tilsvarer 25 mg). Denne pakningen skal forskrives til barn i alderen fra og med 4 år, ungdom og voksne.
- Én 300 ml flaske med en 3 ml sprøyte til oral bruk (gir opptil 300 mg levetiracetam) med en målestrek for hver 0,1 ml (tilsvarer 10 mg). For å sikre nøyaktig dosering bør denne pakningen forskrives til spedbarn og små barn i alderen fra og med 6 måneder opptil 4 år.
- Én 300 ml flaske med en 1 ml sprøyte til oral bruk (gir opptil 100 mg levetiracetam) med en målestrek for hver 0,05 ml (tilsvarer 5 mg). For å sikre nøyaktig dosering bør denne pakningen forskrives til spedbarn i alderen fra og med 1 måned opptil 6 måneder.

Administrasjonsmåte

Miksturen kan fortynnes i et glass vann eller en tåteflaske og kan tas med eller uten mat. Etter oral administrering vil det kunne kjennes en bitter smak av levetiracetam.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt nyrefunksjon

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

Akutt nyreskade

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

Blodcelletelling

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

Selv mord

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

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

Unormal og aggressiv atferd

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

Forverring av anfall

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

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

Forlengelse av QT-intervall i elektrokardiogram

Sjeldne tilfeller av forlenget QT-intervall i EKG er observert under overvåking etter markedsføring. Levetiracetam bør brukes med forsiktighet hos pasienter med forlenget QTc-intervall, hos pasienter som samtidig behandles med legemidler som påvirker QTc-intervallet og hos pasienter med relevant eksisterende hjertesykdom eller elektrolyttforstyrrelser.

Pediatrisk populasjon

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

Hjelpestoffer

Metylparahydroksybenzoat (E218) og propylparahydroksybenzoat (E216)

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml mikstur, oppløsning inneholder metylparahydroksybenzoat (E218) og propylparahydroksybenzoat (E216) som kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens først etter en stund).

Flytende maltitol

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml mikstur, oppløsning inneholder også flytende maltitol; pasienter med sjeldne hereditære problemer med fruktoseintoleranse bør ikke bruke dette legemidlet.

Propylenglykol (E1520)

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml mikstur, oppløsning inneholder 3,26 mg propylenglykol (E1520) i hver ml.

Samtidig administrasjon med alle andre substrater for alkohol dehydrogenase f.eks. etanol kan forårsake bivirkninger hos nyfødte.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ml, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Antiepileptika

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

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

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

Probenecid

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

Metotreksat

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

Orale antikonseptiva og andre farmakokinetiske interaksjoner

Levetiracetam 1000 mg daglig påvirket ikke farmakokinetikken til orale antikonseptiva (etinylostradiol og levonorgestrel). Endokrine parametre (luteiniserende hormon og progesteron) ble ikke endret. Levetiracetam 2000 mg daglig påvirket ikke farmakokinetikken til digoksin og warfarin. Protrombintider ble ikke endret. Samtidig inntak av digoksin, orale antikonseptiva og warfarin påvirket ikke levetiracetams farmakokinetikk.

Laksantia

Det er rapportert enkelttilfeller av nedsatt effekt av levetiracetam når det osmotisk virkende lakserende midlet makrogol er gitt samtidig med oralt levetiracetam. Makrogol bør derfor ikke tas oralt i én time før og én time etter inntak av levetiracetam.

Mat og alkohol

Absorpsjonen av levetiracetam ble ikke endret ved matinntak, men absorpsjonshastigheten ble noe redusert.

Det foreligger ingen data vedrørende interaksjon mellom levetiracetam og alkohol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

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

Graviditet

En stor mengde data innhentet etter markedsføring for kvinner som ble eksponert for levetiracetam monoterapi (flere enn 1800, og hos flere enn 1500 av disse skjedde eksponeringen i løpet av første trimester) tyder ikke på økt risiko for større medfødte misdannelser. Det finnes begrenset dokumentasjon vedrørende nevrologisk utvikling hos barn som har vært eksponert for levetiracetam monoterapi *in utero*. Data fra to observasjonelle populasjonsbaserte registerstudier utført med stort sett samme datasett fra de nordiske landene og som inkluderte flere enn 1000 barn født av kvinner med epilepsi og som prenatalt ble eksponert for levetiracetam monoterapi, viser ikke en økt risiko for autismespekterforstyrrelser eller utviklingshemming sammenlignet med barn født av kvinner med epilepsi der barnet ikke ble eksponert for et antiepileptikum *in utero*. Gjennomsnittlig oppfølgingstid for barn i levetiracetamgruppen var kortere enn for gruppen av barn som ikke var eksponert for noe antiepileptikum (f.eks. 4,4 år mot 6,8 år i én av studiene).

Levetiracetam kan brukes under graviditet, hvis det etter nøye vurdering er ansett for å være klinisk nødvendig. I et slikt tilfelle anbefales den laveste effektive dosen.

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

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene var nasofaryngitt, somnolens, hodepine, fatigue og svimmelhet. Bivirkningsprofilen som er presentert nedenfor, er basert på analysen av sammenslåtte data fra placebokontrollerte kliniske studier for alle indikasjoner som er undersøkt, med totalt 3416 pasienter som ble behandlet med levetiracetam. Disse dataene er supplert med data fra bruk av levetiracetam i tilsvarende åpne, forlengede studier, i tillegg til erfaring etter markedsføring. Sikkerhetsprofilen for levetiracetam er generelt lik for ulike aldersgrupper (voksne og pediatriske pasienter) og for de ulike godkjente epilepsiindikasjonene.

Bivirkninger i tabellform

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

<u>MedDRA</u> <u>organklassesy-</u> <u>stem</u>	<u>Frekvenskategori</u>				
	<u>Svært</u> <u>vanlige</u>	<u>Vanlige</u>	<u>Mindre vanlige</u>	<u>Sjeldne</u>	<u>Svært</u> <u>sjeldne</u>
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Nasofaryngitt			Infeksjon	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Trombocytopeni, leukopeni	Pancytopeni, nøytropeni, agranulocytose	
Forstyrrelser i immunsystemet				Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) ⁽¹⁾ ,	

<u>MedDRA</u> <u>organklassesyste</u> <u>m</u>	<u>Frekvenskategori</u>				
	<u>Svært</u> <u>vanlige</u>	<u>Vanlige</u>	<u>Mindre vanlige</u>	<u>Sjeldne</u>	<u>Svært</u> <u>sjeldne</u>
				overfølsomhet (inkludert angioødem og anafylaksi)	
Stoffskifte- og ernæringsbetinge de sykdommer		Anoreksi	Vekttap, vektøkning	Hyponatremi	
Psykiatriske lidelser		Depresjon, fiendtlighet/aggr esjon, angst, søvnløshet, nervøsitet/irritabi litet	Selvmondsforsøk, selvmordstanker, psykotisk lidelse, unormal atferd, hallusinasjoner, sinne, forvirringstilstand, panikkanfall, emosjonell labilitet/humørsving ninger, agitasjon	Gjennomført selvmord, personlighets- forstyrrelse, unormal tankegang, delirium	Tvangslidel se ⁽²⁾
Nevrologiske sykdommer	Somnolen s, hodepine	Krampe, balanseforstyrrel se, svimmelhet, letargi, tremor	Amnesi, svekket hukommelse, unormal koordinasjon/ataksi, parestesi, konsentrasjonssvikt	Choreoathetosis, dyskinesi, hyperkinesi, forstyrrelser i gange, encefalopati, forverring av anfall, malignt nevroleptikasyndr om ⁽³⁾	
Øyesykdommer			Diplopi, uklart syn		
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo			
Hjertesykdomme r				Forlenget QT i elektrokardiogra m	
Sykdommer i respirasjonsorga ner, thorax og mediastinum		Hoste			
Gastrointestinale sykdommer		Buksmerter, diaré, dyspepsi, oppkast, kvalme		Pankreatitt	
Sykdommer i lever og galleveier			Unormale leverfunksjonstester	Leversvikt, hepatitt	
Sykdommer i nyre og urinveier				Akutt nyreskade	
Hud- og underhudssykdo mmer		Utslett	Alopesi, eksem, kløe	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons	

<u>MedDRA</u> <u>organklassesy-</u> <u>m</u>	<u>Frekvenskategori</u>				
	<u>Svært</u> <u>vanlige</u>	<u>Vanlige</u>	<u>Mindre vanlige</u>	<u>Sjeldne</u>	<u>Svært</u> <u>sjeldne</u>
				syndrom, erythema multiforme	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Muskelsvakhet, myalgi	Rabdomyolyse og økt kreatinfosfo- kinase i blodet ⁽³⁾	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonss- stedet		Asteni/fatigue			
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Skade		

⁽¹⁾ Se Beskrivelse av utvalgte bivirkninger.

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

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Overfølsomhetsreaksjoner som omfatter flere organer

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

Risikoen for anoreksi er høyere når levetiracetam gis samtidig med topiramet. I flere tilfeller av alopeci ble det sett bedring når levetiracetam ble seponert.

Beinmargssuppresjon ble funnet i noen av tilfellene av pancytopeni.

Tilfeller av encefalopati oppsto vanligvis i begynnelsen av behandlingen (fra få dager til noen få måneder) og var reversible etter seponering av behandling.

Pediatrik populasjon

Hos pasienter i alderen 1 måned opptil 4 år har totalt 190 pasienter fått behandling med levetiracetam i placebokontrollerte og åpne, forlengede studier. Seksti av disse pasientene ble behandlet med levetiracetam i placebokontrollerte studier. Hos pasienter i alderen 4-16 år har totalt 645 pasienter fått behandling med levetiracetam i placebokontrollerte og åpne, forlengede studier. 233 av disse pasientene ble behandlet med levetiracetam i placebokontrollerte studier. I begge disse aldersgruppene av barn er data supplert med erfaring fra bruk av levetiracetam etter markedsføring.

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

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

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

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

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

Behandling av overdosering

Etter en akutt overdose kan magen tømmes ved hjelp av mageskylling eller fremkalling av brekninger. Det finnes ikke noe spesifikt antidot for levetiracetam. Behandling ved overdosering er symptomatisk og kan omfatte hemodialyse. Effektiviteten ved dialyseekstraksjon er 60 % for levetiracetam og 74 % for den primære metabolitten.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antiepileptika, diverse antiepileptika, ATC kode: N03AX14

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

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen for levetiracetam er enda ikke helt klarlagt. Studier *in vitro* og *in vivo* tyder på at levetiracetam ikke endrer cellens basale egenskaper og normale nevrotransmisjon.

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

Farmakodynamiske effekter

Levetiracetam gir beskyttelse i en lang rekke dyremodeller med partielle og primære generaliserte anfall uten å ha en pro-konvulsiv virkning. Den primære metabolitten er inaktiv.

Hos mennesker har virkningen ved tilstander med både partiell og generalisert epilepsi (epileptiform utladning / fotoparoksysmal respons) bekreftet den bredspektrede farmakologiske profilen til levetiracetam.

Klinisk effekt og sikkerhet

Tilleggsbehandling ved behandling av partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering hos voksne, ungdom, barn og spedbarn fra og med 1 måned:

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

Pediatrik populasjon

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

Effekten av levetiracetam hos barn (1 måned opptil 4 år) ble fastlagt i en dobbeltblind, placebokontrollert studie med 116 pasienter og som varte i 5 dager. I denne studien ble det forskrevet en daglig dose på 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg eller 50 mg/kg mikstur, oppløsning basert på pasientenes titreringsskjema ut fra alder. I studien ble det brukt en dose på 20 mg/kg/dag titrert til

40 mg/kg/dag til spedbarn fra 1 måned opptil 6 måneder og en dose på 25 mg/kg/dag titrert opptil 50 mg/kg/dag til spedbarn og barn fra 6 måneder opptil 4 år. Den totale daglige dosen ble fordelt på to doser.

Det primære endepunktet for effekt var responsrate (prosentandel av pasientene som hadde en reduksjon i gjennomsnittlig daglig frekvens av partielle anfall på ≥ 50 % fra baseline), vurdert av en blindet sentral leser ved bruk av et 48-timers video-EEG. I effektanalysene inngikk 109 pasienter som hadde minst 24-timers video-EEG fra både baseline- og evalueringsperioden. 43,6 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam og 19,6 % av pasientene som fikk placebo ble vurdert som respondere. Resultatene er konsistente på tvers av aldersgruppene. Med fortsatt langtidsbehandling var 8,6 % av pasientene anfallsfrie i minst 6 måneder og 7,8 % var anfallsfrie i minst 1 år. 35 spedbarn yngre enn 1 år med partielle epileptiske anfall er eksponert i placebokontrollerte kliniske studier der bare 13 var <6 måneder.

Monoterapi ved behandling av pasienter fra og med 16 år med nylig diagnostisert partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering:

Effekten av levetiracetam som monoterapi ble vist i en dobbeltblind, parallellgruppe-, ekvivalensstudie av en karbamazepinformulering med kontrollert frisetting (CR) hos 576 pasienter på 16 år eller eldre med nylig diagnostisert epilepsi. Pasientene måtte ha uprovoserte partielle anfall eller bare generaliserte tonisk-kloniske anfall. Pasientene ble randomisert til karbamazepin CR 400–1200 mg/dag eller levetiracetam 1000–3000 mg/dag, og varigheten av behandlingen var på opptil 121 uker avhengig av responsen.

Seks måneder uten anfall ble oppnådd hos 73,0 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam, og 72,8 % av pasientene som ble behandlet med karbamazepin CR. Den justerte absolutte forskjellen mellom behandlingene var 0,2 % (95 % KI: -7,8 8,2). Mer enn halvparten av pasientene var uten anfall etter 12 måneder (56,6 % og 58,5 % av pasientene for henholdsvis levetiracetam og karbamazepin CR).

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Levetiracetam er en lett oppløselig og permeabel forbindelse. Den farmakokinetiske profilen er lineær med liten variasjon hos det enkelte individ og mellom individer. Det vises ingen endringer i clearance etter gjentatt dosering. Det er ikke holdepunkter for noen relevant kjønns-, rase- eller døgnvariasjon. Den farmakokinetiske profilen er sammenlignbar hos friske frivillige forsøkspersoner og hos pasienter med epilepsi.

På grunn av en fullstendig og lineær absorpsjon kan plasmanivåene forutsies ut fra oral dose av levetiracetam uttrykt som mg/kg kroppsvekt. Det er derfor ikke behov for monitorering av plasmakonsentrasjonen av levetiracetam.

En signifikant korrelasjon mellom spytt- og plasmakonsentrasjoner er sett hos voksne og barn (forholdet spytt-/plasmakonsentrasjoner var fra 1 til 1,7 for den orale tabletten og etter 4 timer ved inntak av den orale oppløsningen).

Voksne og ungdom

Absorpsjon

Levetiracetam absorberes raskt etter oralt inntak. Den absolutte orale biotilgjengeligheten er nesten 100 %.

Maksimale plasmakonsentrasjoner (C_{max}) oppnås 1,3 timer etter inntak. Stabilt plasmanivå (steady-state) oppnås etter to dager med dosering to ganger daglig.

Maksimale konsentrasjoner (C_{max}) er normalt 31 og 43 µg/ml etter henholdsvis én enkelt dose på 1000 mg og gjentatt dosering 1000 mg to ganger daglig.

Absorpsjonens omfang er doseuavhengig og endres ikke ved matinntak.

Distribusjon

Det foreligger ikke data om fordeling til vev hos mennesker.

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

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

Biotransformasjon

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

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

Andre uidentifiserte komponenter utgjorde kun 0,6 % av dosen.

In vivo ble det ikke påvist enantiomerisk omdannelse verken av levetiracetam eller den primære metabolitten.

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

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

Eliminasjon

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

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

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

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

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Pediatrisk populasjon

Barn (4 til 12 år)

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

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

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

Spedbarn og barn (1 måned til 4 år)

Etter inntak av en enkeltdose (20 mg/kg) 100 mg/ml mikstur, oppløsning til barn med epilepsi (1 måned til 4 år), ble levetiracetam raskt absorbert, og maksimal plasmakonsentrasjon ble observert ca. 1 time etter dosering. Farmakokinetikkresultatene indikerte at halveringstiden var kortere (5,3 t) enn for voksne (7,2 t) og tilsynelatende clearance var høyere (1,5 ml/min/kg) enn for voksne (0,96 ml/min/kg).

I analyser av populasjonsfarmakokinetikk utført hos pasienter i alderen 1 måned til 16 år, var det en signifikant korrelasjon mellom kroppsvekt og tilsynelatende clearance (clearance økte med kroppsvekten) og tilsynelatende distribusjonsvolum. Alder påvirket også begge parametrene. Denne effekten var uttalt for de yngste spedbarna og avtok med økende alder, for å bli ubetydelig rundt 4-årsalderen.

I begge analysene av populasjonsfarmakokinetikk var det en ca. 20 % økning i tilsynelatende clearance av levetiracetam når det ble administrert sammen med et enzyminduserende antiepileptikum.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

Det ble ikke sett noen bivirkninger på fertilitet eller reproduksjonsevne hos hann- eller hunnrotter ved doser på opptil 1800 mg/kg/dag (6 ganger maksimal anbefalt dose til mennesker (MRHD, beregnet ut fra mg/m^2 eller eksponering) hos foreldre eller F1-generasjonen.

To studier av embryoføtal utvikling ble utført hos rotter med doser på 400, 1200 og 3600 mg/kg/dag. Ved 3600 mg/kg/dag ble det, i kun én av de to studiene, sett en lett reduksjon i fostervekt som var forbundet med en marginal økning i skjelettendringer / mindre anomalier. Det var ingen effekt på embryomortalitet og ingen økt insidens av misdannelser. NOAEL ("No Observed Adverse Effect Level") var 3600 mg/kg/dag for drektige hunnrotter (12 ganger maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m^2) og 1200 mg/kg/dag for fostrene.

Fire studier av embryoføtal utvikling ble utført hos kanin med dosene 200, 600, 800, 1200 og 1800 mg/kg/dag. Ved dosenivået 1800 mg/kg/dag ble det induert en markert toksisitet hos mordyrene og en reduksjon i fostervekt som var forbundet med økt insidens av foster med kardiovaskulære-/skjelettanomalier. NOAEL var <200 mg/kg/dag for mordyrene og 200 mg/kg/dag for fostrene (tilsvarende maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m^2).

En studie av peri- og postnatal utvikling ble utført hos rotter med levetiracetamdoser på 70, 350 og 1800 mg/kg/dag. NOAEL var ≥ 1800 mg/kg/dag for F0-hunnene og for overlevelse, vekst og utvikling for F1-avkommet opptil ablaktasjon (6 ganger maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m²).

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumsitrat
Sitronsyremonohydrat
Metylparahydroksybenzoat (E218)
Propylparahydroksybenzoat (E216)
Ammoniumglykyrrisat
Glyserin
Glyserol (E422)
Maltitol, flytende (E965)
Acesulfamkalium (E950)
Druesmak
(inneholder propylenglykol)
Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.
Etter anbrudd: 7 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

300 ml gulbrun glassflaske (type III) med et hvitt barnesikret lokk (polypropylen) i en kartong som også inneholder en 10 ml gradert sprøyte til oral bruk (polypropylen, polyetylen).

300 ml gulbrun glassflaske (type III) med et hvitt barnesikret lokk (polypropylen) i en kartong som også inneholder en 3 ml gradert sprøyte til oral bruk (polypropylen, polyetylen) og en sprøyteadapter (polyetylen).

300 ml gulbrun glassflaske (type III) med et hvitt barnesikret lokk (polypropylen) i en kartong som også inneholder en 1 ml gradert sprøyte til oral bruk (polypropylen, polyetylen) og en sprøyteadapter (polyetylen).

Ikke alle pakninger vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 5 desember 2011
Dato for siste fornyelse: 8. august 2016

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Kartong for 300 ml flaske med 1 ml sprøyte

1. LEGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml mikstur, oppløsning
levetiracetam
Til barn fra 1 måned opptil 6 måneder.

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver ml inneholder 100 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder E216, E218, flytende maltitol (E965) og propylenglykol (E1520). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

300 ml mikstur, oppløsning med en 1 ml sprøyte til oral bruk og adapter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk
Bruk 1 ml-sprøyten og adapter som ligger i pakningen.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP
Skal brukes innen 7 måneder etter at flasken er åpnet

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Island

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/738/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

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

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

Etikett for 300 ml flaske med 1 ml sprøyte

1. LEGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam Actavis Group Group 100 mg/ml mikstur, oppløsning
levetiracetam
Til barn fra 1 måned opptil 6 måneder.

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml inneholder 100 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder E216, E218, flytende maltitol (E965) og propylenglykol (E1520).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

300 ml mikstur, oppløsning

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk
Bruk 1 ml-sprøyten og adapter som er inkludert i pakningen.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP
Skal brukes innen 7 måneder etter at flasken er åpnet.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

[Actavis logo]

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/738/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Kartong for 300 ml flaske med 3 ml sprøyte

1. LEGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml mikstur, oppløsning
levetiracetam
Til barn fra 6 måneder opptil 4 år

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml inneholder 100 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder E216, E218, flytende maltitol (E965) og propylenglykol (E1520). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

300 ml mikstur, oppløsning med en 3 ml sprøyte til oral bruk og adapter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Oral bruk.
Bruk 3ml-sprøyten og adapter som er inkludert i pakningen.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
Skal brukes innen 7 måneder etter at flasken er åpnet

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Island

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/738/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

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

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

Etikett for 300 ml flaske med 3 ml sprøyte

1. LEGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml mikstur, oppløsning
levetiracetam
Til barn fra 6 måneder opptil 4 år

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml inneholder 100 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder E216, E218, flytende maltitol (E965) og propylenglykol (E1520).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

300 ml mikstur, oppløsning

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Oral bruk.
Bruk 3 ml-sprøyten og adapter som er inkludert i pakningen.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP
Skal brukes innen 7 måneder etter at flasken er åpnet

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

[Actavis logo]

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/738/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Kartong for 300 ml flaske med 10 ml sprøyte

1. LEGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml mikstur, oppløsning
levetiracetam
Til voksne og barn fra 4 år og eldre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml inneholder 100 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder E216, E218, flytende maltitol (E965) og propylenglykol (E1520). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

300 ml mikstur, oppløsning med en 10 ml sprøyte til oral bruk

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Oral bruk.
Bruk 10 ml-sprøyten som ligger i pakningen.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP
Skal brukes innen 7 måneder etter at flasken er åpnet

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Island

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/738/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

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

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

Etikett for 300 ml flaske med 10 ml sprøyte

1. LEGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam Actavi 100 mg/ml mikstur, oppløsning
levetiracetam
Til voksne og barn fra 4 år og eldre

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml inneholder 100 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder E216, E218, flytende maltitol (E965) og propylenglykol (E1520).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

300 ml mikstur, oppløsning

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Oral bruk.
Bruk 10 ml-sprøyten som ligger i pakningen

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP
Skal brukes innen 7 måneder etter at flasken er åpnet

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

[Actavis logo]

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/738/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: informasjon til brukeren

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml mikstur, oppløsning levetiracetam

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du eller barnet ditt begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Levetiracetam Actavis Group er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Levetiracetam Actavis Group
3. Hvordan du bruker Levetiracetam Actavis Group
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Levetiracetam Actavis Group
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva levetiracetam actavis group er og hva det brukes mot

Levetiracetam er et legemiddel mot epilepsi (et legemiddel som brukes til å behandle epilepsianfall).

Levetiracetam Actavis Group brukes:

- som eneste behandling hos voksne og ungdom fra og med 16 år som nylig har fått diagnosen epilepsi, for å behandle en spesiell form for epilepsi. Epilepsi er en tilstand der pasienten har gjentatte anfall. Levetiracetam brukes ved en epilepsiform der anfallene først bare påvirker den ene siden av hjernen, men som deretter kan spre seg til større deler av begge sider av hjernen (partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering). Levetiracetam gis til deg av legen for å redusere antall anfall i tillegg til andre legemidler mot epilepsi for å behandle:
 - partielle anfall med eller uten generalisering hos voksne, ungdom, barn og spedbarn fra og med 1 måned
 - myoklone anfall (kortvarige, støtlignende rykninger i en muskel eller en muskelgruppe) hos voksne og ungdom fra og med 12 år med juvenil myoklon epilepsi
 - primære generaliserte tonisk-kloniske anfall (store anfall, inkludert tap av bevissthet) hos voksne og ungdom fra og med 12 år med idiopatisk generalisert epilepsi. (typen epilepsi som antas å være genetisk)

2. Hva du må vite før du bruker Levetiracetam Actavis Group

Bruk ikke Levetiracetam Actavis Group

- dersom du er allergisk overfor levetiracetam, pyrrolidonderivater eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Levetiracetam Actavis Group

- Dersom du har nyreproblemer, følg legens instruksjoner. Han/hun kan avgjøre om dosen skal justeres.
- Kontakt lege dersom du merker at barnet ditt vokser saktere eller det skjer en uventet utvikling av puberteten.
- Noen få personer som får behandling med legemidler mot epilepsi, slik som levetiracetam, har hatt tanker om å skade seg selv eller begå selvmord. Kontakt lege dersom du får symptomer på depresjon og/eller selvmordstanker.
- Dersom noen i familien din eller du selv har hatt uregelmessig hjerterytme (synlig på et elektrokardiogram), eller hvis du har en sykdom og/eller får en behandling som gjør deg utsatt for uregelmessige hjerteslag eller forstyrrelser i saltbalansen.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom noen av de følgende bivirkningene blir alvorlige eller varer lenger enn noen få dager:

- Unormale tanker, du er irritabel eller reagerer mer aggressivt enn vanlig, eller hvis du eller din familie og venner merker viktige endringer i sinnsstemning eller atferd.
- Forverring av epilepsi:
Anfallene dine kan i sjeldne tilfeller bli verre eller forekomme oftere, og da først og fremst i den første måneden etter oppstart av behandlingen eller etter økning av dosen.
Ved en svært sjelden form for epilepsi som oppstår tidlig (epilepsi forbundet med SCN8A-mutasjoner) og som forårsaker flere typer anfall og tap av ferdigheter, kan du oppleve at anfallene fortsetter eller blir verre i løpet av behandlingen.

Kontakt lege så snart som mulig hvis du får noen av disse nye symptomene mens du bruker Levetiracetam Actavis Group.

Barn og ungdom

Levetiracetam Actavis Group skal ikke brukes som eneste behandling (monoterapi) til barn og ungdom under 16 år.

Andre legemidler og Levetiracetam Actavis Group

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Ta ikke makrogol (en type avføringsmiddel) den siste timen før du skal ta levetiracetam eller den første timen etter at du har tatt levetiracetam, fordi dette kan føre til nedsatt effekt.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Levetiracetam kan brukes under graviditet kun hvis det anses som nødvendig etter nøye vurdering av lege.

Du skal ikke avslutte behandlingen uten å ha diskutert dette med lege. En risiko for at det ufødte barnet ditt kan få medfødte misdannelser kan ikke utelukkes helt. To studier tyder ikke på økt risiko for autisme eller utviklingshemming hos barn født av mødre som ble behandlet med levetiracetam under graviditet. Det er imidlertid begrenset med tilgjengelige data om levetiracetams innvirkning på den nevrologiske utviklingen hos barn.

Amming anbefales ikke under behandling.

Kjøring og bruk av maskiner

Levetiracetam Actavis Group kan føre til søvnighet, og kan derfor påvirke evnen til å kjøre bil eller betjene verktøy eller maskiner. Dette er mer sannsynlig i begynnelsen av behandlingen eller etter

økning av dosen. Du bør ikke kjøre eller bruke maskiner før det er fastslått at evnen din til å utføre slike aktiviteter ikke blir påvirket.

Levetiracetam Actavis Group inneholder metylparahydroksybenzoat, propylparahydroksybenzoat, malitol, proylenglykol og natrium

Levetiracetam Actavis Group mikstur, oppløsning inneholder metylparahydroksybenzoat (E218) og propylparahydroksybenzoat (E216) som kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens først etter en stund). Levetiracetam Actavis Group mikstur, oppløsning inneholder også maltitol. Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet. Levetiracetam Actavis Group mikstur, oppløsning inneholder propylenglykol (E1520). Snakk med legen din eller apoteket før du gir dette legemidlet til babyer under 4 uker. Dette gjelder spesielt om babyen får andre legemidler som inneholder propylenglykol eller alkohol.

3. Hvordan du bruker levetiracetam actavis group

Bruk alltid dette legemidlet nøyktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Levetiracetam Actavis Group må tas to ganger daglig, én gang om morgenen og én gang om kvelden, til omtrent samme tid hver dag.

Ta miksturen slik som legen har forskrevet.

Monoterapi (fra og med 16 år)

Voksne (≥ 18 år) og ungdom fra og med 16 år:

Mål opp riktig dose ved hjelp av 10 ml sprøyten som finnes i kartongen. Anbefalt dose: Levetiracetam Actavis Group må tas to ganger daglig, fordelt på to like doser, der hver individuelle dose er på mellom 5 ml (500 mg) og 15 ml (1500 mg).

Når du begynner å bruke Levetiracetam Actavis Group, vil legen først forskrive en **lavere dose** i 2 uker før du får den laveste daglige dosen.

Tilleggsbehandling

Dose til voksne og ungdom (12 til 17 år):

Mål opp riktig dose ved hjelp av 10 ml sprøyten som finnes i kartongen. Anbefalt dose: Levetiracetam Actavis Group må tas to ganger daglig, fordelt på to like doser, der hver individuelle dose er på mellom 5 ml (500 mg) og 15 ml (1500 mg).

Doser til barn fra 6 måneder og eldre:

Legen din vil forskrive den legemiddelformen av levetiracetam som er best egnet i henhold til alder, vekt og dose.

Før barn fra 6 måneder til 4 år, mål opp riktig dose ved hjelp av 3 ml sprøyten som finnes i kartongen.

Før barn over 4 år, mål opp riktig dose med 10 ml sprøyten som finnes i kartongen.

Anbefalt dose: Levetiracetam Actavis Group må tas to ganger daglig, fordelt på to like doser, der hver individuelle dose er på mellom 0,1 ml (10 mg) og 0,3 ml (30 mg) per kg kroppsvekt. (Se tabell for eksempler på doser).

Doser til barn fra 6 måneder og eldre:

Vekt	Start dose: 0,1 ml/kg to ganger daglig	Maksimal dose: 0,3 ml/kg to ganger daglig
------	--	---

6 kg	0,6 ml to ganger daglig	1,8 ml to ganger daglig
8 kg	0,8 ml to ganger daglig	2,4 ml to ganger daglig
10 kg	1 ml to ganger daglig	3 ml to ganger daglig
15 kg	1,5 ml to ganger daglig	4,5 ml to ganger daglig
20 kg	2 ml to ganger daglig	6 ml to ganger daglig
25 kg	2,5 ml to ganger daglig	7,5 ml to ganger daglig
Fra 50 kg	5 ml to ganger daglig	15 ml to ganger daglig

Dosering til spedbarn (fra 1 måned opptil 6 måneder):

For spedbarn fra 1 måned opptil 6 måneder, mål opp riktig dose ved hjelp av **1 ml** sprøyten som finnes i kartongen.

Anbefalt dose: Levetiracetam Actavis Group må tas to ganger daglig, fordelt på to like doser, der hver individuelle dose er på mellom 0,07 ml (7 mg) og 0,21 ml (21 mg) per kg kroppsvekt. (Se tabell for eksempler på doser).

Doser til spedbarn (fra 1 måned opptil 6 måneder):

Vekt	Start dose: 0,07 ml/kg to ganger daglig	Maksimal dose: 0,21 ml/kg to ganger daglig
4 kg	0,3 ml to ganger daglig	0,85 ml to ganger daglig
5 kg	0,35 ml to ganger daglig	1,05 ml to ganger daglig
6 kg	0,45 ml to ganger daglig	1,25 ml to ganger daglig
7 kg	0,5 ml to ganger daglig	1,5 ml to ganger daglig

Administrasjonsmåte:

Etter oppmåling av korrekt dose ved hjelp av egnet sprøyte kan Levetiracetam Actavis Group mikstur, oppløsning fortynnes i et glass vann eller i tåteflaske. Du kan ta Levetiracetam Actavis Group med eller uten mat. Etter oral administrering vil det kunne kjennes en bitter smak av levetiracetam.

Bruksanvisning:

Bruksanvisning for 10 ml sprøyter



Åpne flasken. Før du starter oppmålingen sørg for at den gjennomsiktige delen av sprøyten og det hvite stampelet er trykt helt ned. For å måle opp dosemengden, bruk en hånd til å holde sprøyten og den andre hånden til å trekke stampelet tilbake til du når graderingsmerket som tilsvarer den mengden i milliliter (ml) som legen din har forskrevet (Figur 1).



Trekk sprøyten opp av flasken (Figur 2)



Tøm innholdet i sprøyten i et glass vann ved å trykke ned stempelet. Sørg for å drikke alt innholdet i glasset. Innholdet i sprøyten kan også gis direkte fra sprøyten inn i munnen eller tømmes på en skje. (Figur 3).

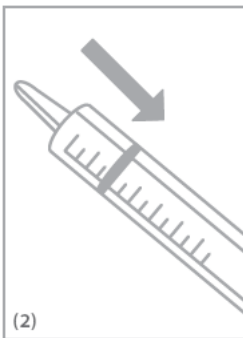


Vask sprøyten med vann etter bruk og lukk flasken med skrukorken av plastikk (Figur 4).

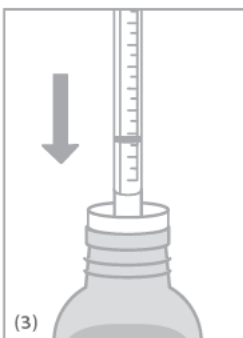
Bruksanvisning for 1 ml og 3 ml sprøyter med adapter



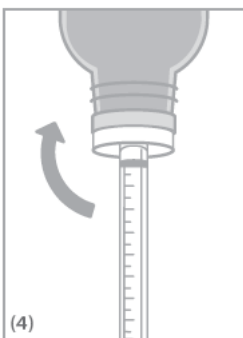
Åpne flasken og skyv sprøyteadapteren godt ned i flaskehalsen (Figur 1).



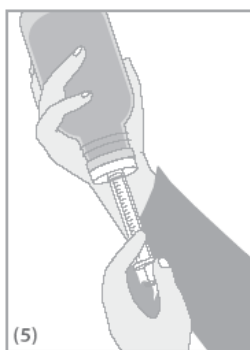
Ta sprøyten og trekk stempelet litt tilbake (Figur 2).



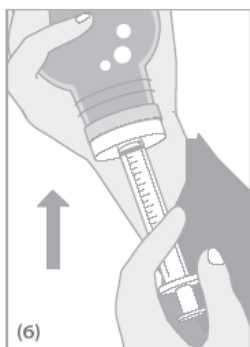
Trykk tuppen av sprøyten inn i adapteråpningen. Skyv stempelet langsomt ned for å få luft inn i flasken (Figur 3).



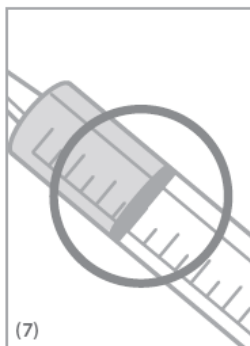
Snu flasken opp ned med sprøyten fortsatt på plass (Figur 4).



Trekk stempelet ned og fyll sprøyten med litt mer enn den mengden mikstur, oppløsning som er forskrevet (Figur 5).



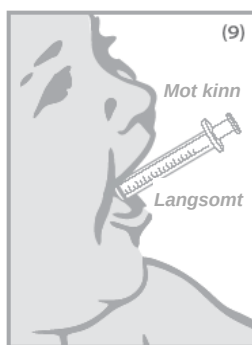
Dersom det er synlige bobler i sprøyten hold flasken opp ned, skyv forsiktig inn stempelet og trekk det tilbake igjen. Gjenta til det ikke er noen bobler i sprøyten (Figur 6).



Skyv stempelet langsomt inn til graderingsmerket tilsvarer den mengden i milliliter (ml) som legen din har forskrevet (Figur 7).



Snu flasken riktig vei og fjern sprøyten (Figur 8).



For små barn plasser forsiktig tuppen av sprøyten i barnets munn mot innsiden av kinnet. Skyv stempelet langsomt inn og gi barnet tid til å svelge innholdet i sprøyten. Sprøyteinnholdet kan også tømmes i et glass vann eller i barnets flaske. Sørg for å drikke alt innholdet i glasset (Figur 9).



Vask sprøyten med vann etter bruk og lukk flasken med skrukorken av plastikk (Figur 10).

Behandlingens varighet:

- Levetiracetam Actavis Group er beregnet til kronisk behandling. Du bør fortsette behandlingen med Levetiracetam Actavis Group så lenge legen har sagt.
- Ikke avbryt behandlingen uten legens anbefaling, fordi dette kan føre til flere anfall.

Dersom du tar for mye av Levetiracetam Actavis Group:

Bivirkninger av en overdose med Levetiracetam Actavis Group kan være søvnighet, uro, aggresjon, nedsatt årvåkenhet, hemming av pusten og koma.

Kontakt legen hvis du har tatt mer Levetiracetam Actavis Group enn du skulle. Legen vil da bestemme den best mulige behandlingen av overdosering.

Dersom du har glemt å ta Levetiracetam Actavis Group:

Kontakt legen hvis du har glemt én eller flere doser.

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Levetiracetam Actavis Group:

Som andre legemidler skal Levetiracetam Actavis Group ved avslutning av behandling nedtrappes gradvis for å unngå en økning av anfall. Hvis legen bestemmer at behandlingen med Levetiracetam Actavis Group skal avsluttes, vil han/hun instruere deg i hvordan du gradvis trapper ned behandlingen med Levetiracetam Actavis Group.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege umiddelbart eller oppsøk nærmeste legevakt dersom du opplever:

- svekkelse, føler deg ør eller svimmel eller har problemer med å puste, fordi dette kan være tegn på en alvorlig allergisk (anafylaktisk) reaksjon
- hevelse i ansikt, lepper, tunge eller svelg (Quinckes ødem)
- influensalignende symptomer og utslett i ansiktet, etterfulgt av utbredt utslett med feber, økte nivåer av leverenzymer sett i blodprøver og økt mengde av en type hvite blodceller (eosinofili), forstørrede lymfeknuter og dersom du opplever at flere organer i kroppen er berørt (legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS))
- symptomer som lite urinvolum, tretthet, kvalme, oppkast, forvirring og hevelser i bein, ankler eller føtter, fordi dette kan være tegn på plutselig nedsatt nyrefunksjon
- hudutslett som kan bli til blemmer og ser ut som små blinker (flekker som er mørke i midten med lysere områder rundt, og med en mørk ring rundt kanten) (*erythema multiforme*)
- utbredt utslett med blemmer og hudavskalling, spesielt rundt munn, nese, øyne og kjønnsorganer (*Stevens-Johnsons syndrom*)
- en mer alvorlig form for utslett som forårsaker hudavskalling på mer enn 30 % av kroppsoverflaten (*toksisk epidermal nekrolyse*)
- tegn på alvorlige mentale forandringer eller hvis noen rundt deg legger merke til tegn på forvirring, søvnighet, hukommelsestap, svekket hukommelse (glemsomhet), unormal atferd eller andre tegn på nevrologiske forstyrrelser, inkludert ufrivillige eller ukontrollerte muskelbevegelser. Dette kan være symptomer på encefalopati.

Bivirkningene som oftest er rapportert er forkjølelse, søvnighet, hodepine, utmattelse og svimmelhet. I begynnelsen av behandlingen eller ved økning av dosen kan bivirkninger som søvnighet, tretthet og svimmelhet være vanligere. Disse bivirkningene vil imidlertid avta over tid.

Svært vanlige: forekommer hos flere enn 1 av 10 personer

- forkjølelse
- søvnighet, hodepine

Vanlige: forekommer hos opptil 1 av 10 personer

- anoreksi (manglende matlyst)
- depresjon, fiendtlighet eller aggresjon, angst, søvnløshet, nervøsitet eller irritabilitet
- krampe, balanseforstyrrelser (forstyrrelser i likevektsansen), svimmelhet (følelse av ustøhet), mangel på energi og entusiasme (letargi), ufrivillig skjelving
- svimmelhet (følelse av at "det går rundt")
- hoste
- buksmerter, diaré, fordøyelsesplager (dyspepsi), oppkast, kvalme
- utslett
- kraftløshet/utmattelse (tretthet)

Mindre vanlige: forekommer hos opptil 1 av 100 personer

- redusert antall blodplater, redusert antall hvite blodceller
- vekttap, vektøkning
- selvmordsforsøk og selvmordstanker, mental ubalanse, unormal atferd, hallusinasjoner, sinne, forvirring, panikkanfall, følelsesmessig ustabilitet/humørsvingninger, uro
- hukommelsestap, svekket hukommelse (glemsomhet), nedsatt koordinasjon av bevegelser, kribling (parestesi), problemer med å holde på oppmerksomheten (konsentrasjonssvikt)

- dobbeltsyn, uklart syn
- økte/unnormale verdier i leverfunksjonstester
- håravfall, eksem, kløe
- muskelsvakhet, muskelsmerter
- skade

Sjeldne: forekommer hos opptil 1 av 1000 personer

- infeksjon
- nedsatt antall av alle typer blodceller
- alvorlige allergiske reaksjoner (DRESS: en anafylaktisk reaksjon, det vil si en alvorlig og viktig allergisk reaksjon. Quinckes ødem: hevelse i ansikt, lepper, tunge og svelg)
- nedsatt mengde natrium i blodet
- selvmord, personlighetsforstyrrelser (atferdsproblemer), unormal tankegang (langsom tankegang, konsentrasjonsvansker)
- akutt forvirring (delirium)
- hjernesykdom (encefalopati). Se underavsnittet “Kontakt lege umiddelbart” for en detaljert beskrivelse av symptomer
- anfall kan bli verre eller forekomme oftere
- ukontrollerte muskelpasmer som påvirker hodet, kroppen, armer og bein, problemer med å kontrollere bevegelser, hyperkinesi (hyperaktivitet)
- endring i hjerterytmen (elektrokardiogram)
- betennelse i bukspyttkjertelen
- leversvikt, leverbetennelse (hepatitt)
- plutselig svekkelse av nyrefunksjonen
- hudutslett som kan bli til blemmer og ser ut som små blinker (flekker som er mørke i midten med lysere ormdårer rundt, og med en mørk ring rundt kanten) (*erythema multiforme*), utbredt utslett med blemmer og hudavskalling, spesielt rundt munn, nese, øyne og kjønnsorganer (*Stevens-Johnsons syndrom*) og en mer alvorlig form som forårsaker hudavskalling på mer enn 30 % av kroppsoverflaten (*toksisk epidermal nekrolyse*)
- rhabdomyolyse (nedbryting av muskelvev) og økt mengde kreatinfosfokinase i blodet. Forekomsten er betydelig høyere hos japanske pasienter enn hos ikke-japanske pasienter.
- halting eller vanskeligheter med å gå.
- kombinasjon av feber, muskelstivhet, ustabil blodtrykk og hjerterytme, forvirring, lavt bevissthetsnivå (kan være tegn på en tilstand kalt *malignt nevroleptikasyndrom*). Forekomsten er signifikant høyere hos japanske pasienter sammenlignet med ikke-japanske pasienter.

Svært sjeldne: forekommer hos opptil 1 av 10 000 personer

- gjentatte uønskede tanker eller følelser eller trang til å gjøre noe om og om igjen (tvangslidelse, også kalt OCD).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer levetiracetam actavis group

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken eller flasken etter ”EXP”. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Skal brukes innen 7 måneder etter at flasken er åpnet.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Levetiracetam Actavis Group

Virkestoff er levetiracetam. Én ml inneholder 100 mg levetiracetam.

Andre innholdsstoffer er: natriumsitrat, sitronsyremonohydrat, metylparahydroksybenzoat (E218), propylparahydroksybenzoat (E216), ammoniumglykyrrisat, glyserin, glyserol (E422), flytende maltitol (E965), asesulfamkalium (E950), druesmak, (inneholder propylenglykol), rensset vann.

Hvordan Levetiracetam Actavis Group ser ut og innholdet i pakningen

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml mikstur, oppløsning er en klar, svakt gul-brun løsning.

Den 300 ml glassflasken med Levetiracetam Actavis Group (for barn fra 4 år og oppover, ungdom og voksne) er pakket i en kartong som inneholder en 10 ml oral sprøyte (gradert for hver 0,25 ml).

Den 300 ml glassflasken med Levetiracetam Actavis Group (for spedbarn og små barn fra og med 6 måneder opptil 4 år) er pakket i en kartong som inneholder en 3 ml oral sprøyte (gradert for hver 0,1 ml) og en sprøyteadapter.

Den 300 ml glassflasken med Levetiracetam Actavis Group (for spedbarn fra og med 1 måned opptil 6 måneder) er pakket i en kartong som inneholder en 1 ml oral sprøyte (gradert for hver 0,05 ml) og en sprøyteadapter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis i handelen.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

Tilvirker

Balkanpharma-Troyan AD
1 Krayrechna Str,
Troyan 5600
Bulgaria

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

Česká republika

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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 915359180

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

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

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Malta

TEVA HELLAS A.E.
il-Greċja
Tel: +30 2118805000

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā

Tel: +371 67323666

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {måned/ÅÅÅÅ}

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.