

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Levetiracetam Accord 250 mg tabletter, filmdrasjerte  
Levetiracetam Accord 500 mg tabletter, filmdrasjerte  
Levetiracetam Accord 750 mg tabletter, filmdrasjerte  
Levetiracetam Accord 1000 mg tabletter, filmdrasjerte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Levetiracetam Accord 250 mg tabletter, filmdrasjerte  
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 250 mg levetiracetam.

Levetiracetam Accord 500 mg tabletter, filmdrasjerte  
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 500 mg levetiracetam.

Levetiracetam Accord 750 mg tabletter, filmdrasjerte  
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 750 mg levetiracetam.

Hjelpestoff med kjent effekt:  
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 0,013 mg paraoransje (I110)

Levetiracetam Accord 1000 mg tabletter, filmdrasjerte  
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1000 mg levetiracetam.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.  
Tabletten kan deles i to like halvdeler.

Levetiracetam Accord 250 mg tabletter, filmdrasjerte  
Hvit til offwhite, oval, bikonveks, preget med "L 64" med delestrek på den ene siden og glatt på den andre siden.

Levetiracetam Accord 500 mg tabletter, filmdrasjerte  
Gul, oval, bikonveks, preget med "L 65" med delestrek på den ene siden og glatt på den andre siden.

Levetiracetam Accord 750 mg tabletter, filmdrasjerte  
Rosa, oval, bikonveks, preget med "L 66" med delestrek på den ene siden og glatt på den andre siden.

Levetiracetam Accord 1000 mg tabletter, filmdrasjerte  
Hvit til offwhite, oval, bikonveks, preget med "L 67" med delestrek på den ene siden og glatt på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Levetiracetam er indisert som monoterapi ved behandling av voksne og ungdom over 16 år med nylig diagnostisert partiell epilepsi med eller uten sekundær generalisering.

Levetiracetam er indisert som tilleggsbehandling

- ved behandling av partiell epilepsi 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 tilleggssbehandling er den samme, som skissert nedenfor.

#### *Alle indikasjoner*

*Voksne ( $\geq 18$  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

Hvis behandlingen med levetiracetam må seponeres, anbefales en gradvis nedtrapping (f.eks. hos voksne og ungdom som veier mer enn 50 kg: reduksjon på 500 mg to ganger daglig hver andre til fjerde uke; hos spedbarn over 6 måneder, barn og ungdom som veier mindre enn 50 kg: dosereduksjon skal ikke overskride 10 mg/kg to ganger daglig hver andre uke; hos spedbarn (under 6 måneder): dosereduksjon skal ikke overskride 7 mg/kg to ganger daglig hver andre uke).

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre (65 år og eldre)*

Justerings 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 (CL<sub>cr</sub>) i ml/min. For voksne og ungdom som veier 50 kg eller mer kan CL<sub>cr</sub> i ml/min beregnes ut fra serumkreatinin (mg/dl) ved å bruke følgende formel:

$$\text{CL}_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{alder (år)}] \times \text{vekt (kg)}}{\text{-----}} \quad (\times 0,85 \text{ for kvinner})$$

72 x serumkreatinin (mg/dl)

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

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

<sup>(2)</sup> 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 CLCr i ml/min/1,73 m<sup>2</sup> beregnes ut fra serumkreatinin (mg/dl) ved å bruke følgende formel (Schwartz-formelen):

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

ks=0,45 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                                                               | Kreatininclearance<br>(ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | Dose og hyppighet <sup>(1)</sup>                               |                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
|                                                                      |                                                     | Spedbarn fra 1 opptil 6 måneder                                | Spedbarn fra 6 til 23 måneder, barn og ungdom som veier mindre enn 50 kg |
| Normal                                                               | ≥ 80                                                | 7–21 mg/kg (0,07–0,21 ml/kg) to ganger daglig                  | 10–30 mg/kg (0,10–0,30 ml/kg) to ganger daglig                           |
| Mild                                                                 | 50–79                                               | 7–14 mg/kg (0,07–0,14 ml/kg) to ganger daglig                  | 10–20 mg/kg (0,10–0,20 ml/kg) to ganger daglig                           |
| Moderat                                                              | 30–49                                               | 3,5–10,5 mg/kg (0,035–0,105 ml/kg) to ganger daglig            | 5–15 mg/kg (0,05–0,15 ml/kg) to ganger daglig                            |
| Alvorlig                                                             | < 30                                                | 3,5–7 mg/kg (0,035–0,07 ml/kg) to ganger daglig                | 5–10 mg/kg (0,05–0,10 ml/kg) to ganger daglig                            |
| Pasienter med terminal<br>nyresykdom<br>som<br>gjennomgår<br>dialyse | --                                                  | 7–14 mg/kg (0,07–0,14 ml/kg) én gang daglig <sup>(2) (4)</sup> | 10–20 mg/kg (0,10–0,20 ml/kg) én gang daglig <sup>(3) (5)</sup>          |

<sup>(1)</sup> Levetiracetam mikstur bør brukes ved doser under 250 mg, for doser som ikke er delbare med 250 mg, dvs. når doseringsanbefalingen ikke kan oppnås ved å ta flere tabletter, og til pasienter som ikke er i stand til å svelge tabletter.

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

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

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

<sup>(5)</sup> Etter dialyse anbefales 5 til 10 mg/kg (0,05–0,10 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 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Pediatrisk populasjon

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

Tablettformuleringen er ikke tilpasset bruk hos spedbarn og barn under 6 år.

Levetiracetam mikstur er legemiddelformen som foretrekkes til denne gruppen. Dessuten er de tilgjengelige tablettstyrkene ikke egnet til innledende behandling hos barn som veier mindre enn 25 kg, til pasienter som ikke er i stand til å 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.

Det er ingen tilgjengelige data.

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

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

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

Levetiracetam mikstur er legemiddelformen som foretrekkes til bruk hos spedbarn og barn under 6 år.

Hos barn fra 6 år skal levetiracetam mikstur brukes for doser under 250 mg, for doser som ikke er delbare med 250 mg, dvs. når doseringsanbefalingen ikke kan oppnås ved å ta flere tabletter, og til pasienter som ikke kan svelge tabletter.

Den laveste dosen som gir effekt bør brukes for alle indikasjoner. Startdosen for barn eller ungdom på 25 kg skal være 250 mg to ganger daglig med en maksimumsdose på 750 mg to ganger daglig.

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.

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

Miksturen er legemiddelformen som skal brukes til spedbarn.

#### Administrasjonsmåte

De filmdrasjerte tablettene må tas oralt, svelges med tilstrekkelig mengde væske og kan tas med eller uten mat. Etter oral administrering vil det kunne kjennes en bitter smak av levetiracetam. Den daglige dosen fordeles på to like doser.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller andre pyrrolidonderivater eller overfor noen 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 sinnsstemning og/eller personlighet. Dersom det legges merke til slik atferd bør tilpasning av behandlingen eller gradvis seponering vurderes. Hvis seponering av behandlingen vurderes, se pkt. 4.2.

#### Forverring av anfall

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

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

#### Forlengelse av QT-intervall i elektrokardiogram

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

#### Pediatrisk populasjon

Tablettformuleringen er ikke tilpasset bruk hos spedbarn og barn under 6 år.

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

#### Hjelpestoffer

Levetiracetam Accord 750 mg filmdrasjerte tabletter inneholder paraoransje (E110), som kan forårsake allergiske reaksjoner.

### **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 (4-17 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 enzyminducerende 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

Samtidig administrasjon av levetiracetam og metotreksat er rapportert å redusere clearance av metotreksat, hvilket fører til økt/forlenget blodkonsentrasjon av metotreksat 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 er bare begrensede holdepunkter tilgjengelig vedrørende nevrologisk utvikling hos barn som har vært eksponert for monoterapi med levetiracetam *in utero*. Aktuelle epidemiologiske studier (hos omkring 100 barn) viser imidlertid ikke økt risiko for nevrologiske utviklingsforstyrrelser eller -forsinkelser.

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

Fysiologiske forandringer under svangerskapet kan påvirke konsentrasjonen av levetiracetam. Det er observert nedsatt plasmakonsentrasjon av levetiracetam under graviditet. Denne reduksjonen er mer uttalt under tredje trimester (inntil 60 % av 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. Bivirkninger er presentert med 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<br/>organsystem</u>                | <u>Frekvenskategori</u>  |                                                                                |                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                  |                      |
|----------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
|                                              | <u>Svært<br/>vanlige</u> | <u>Vanlige</u>                                                                 | <u>Mindre vanlige</u>                                                                                                                                                            | <u>Sjeldne</u>                                                                                                                   | <u>Svært 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), overfølsomhet (inkludert angioødem og anafylaksi)             |                      |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer |                          | Anoreksi                                                                       | Vekttap, vektøkning                                                                                                                                                              | Hyponatremi                                                                                                                      |                      |
| Psykiatriske lidelser                        |                          | Depresjon, fiendtlighet/aggresjon, angst, søvnløshet, nervøsitet/irritabilitet | Selvmondsforsøk, selvmordstanker, psykotisk lidelse, unormal atferd, hallusinasjoner, sinne, forvirringstilstand, panikkanfall, emosjonell labilitet/humørsvingninger, agitasjon | Gjennomført selvmord, personlighetsforstyrrelse, unormal tankegang, delirium                                                     | Tvangsli             |
| Nevrologiske sykdommer                       | Somnolens, hodepine      | Krampe, balanseforstyrrelse, svimmelhet, letargi, tremor                       | Amnesi, svekket hukommelse, unormal koordinasjon/ataksi, parestesi, konsentrasjonssvikt                                                                                          | Choreoathetosis, dyskinesi, hyperkinesi, forstyrrelser i gange, encefalopati, forverring av anfall, malignt nevroleptikasyndrom* |                      |
| Øyesykdommer                                 |                          |                                                                                | Diplopi, uklart syn                                                                                                                                                              |                                                                                                                                  |                      |

|                                                                   |  |                                              |                               |                                                                             |  |
|-------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--|
| Sykdommer i øre og labyrint                                       |  | Vertigo                                      |                               |                                                                             |  |
| <u>Hjertesykdommer</u>                                            |  |                                              |                               | Forlenget QT i elektrokardiogram                                            |  |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum            |  | Hoste                                        |                               |                                                                             |  |
| Gastrointestinale sykdommer                                       |  | Buksmerter, diaré, dyspepsi, oppkast, kvalme |                               | Pankreatitt <sup>(1)</sup>                                                  |  |
| Sykdommer i lever og galleveier                                   |  |                                              | Unormale leverfunksjonstester | Leversvikt, hepatitt                                                        |  |
| Sykdommer i nyre og urinveier                                     |  |                                              |                               | Akutt nyreskade                                                             |  |
| Hud- og underhudssykdommer                                        |  | Utslett                                      | Alopesi, eksem, kløe          | Toksisk epidermal nekrolyse , Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme |  |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett                         |  |                                              | Muskelsvakhet, myalgi         | Rabdomyolyse og økt kreatinfosfokinase i blodet*                            |  |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet         |  | Asteni/fatigue                               |                               |                                                                             |  |
| Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer |  |                                              | Skade                         |                                                                             |  |

\* Prevalensen er signifikant høyere hos japanske pasienter enn hos ikke-japanske pasienter.

\*\* Svært sjeldne tilfeller av utvikling av tvangslidelser (OCD) hos pasienter med underliggende historikk med OCD eller psykiatriske sykdommer er sett etter markedsføring.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Risikoen for anoreksi er høyere når levetiracetam gis samtidig med topiramet. I flere tilfeller av alopesi ble det sett bedring når levetiracetam ble seponert. Beinmargssuppresjon ble funnet i noen av tilfellene av pancytopeni.

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

### Pediatrisk 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 har 101 spedbarn under 12 måneder blitt eksponert i en sikkerhetsstudie etter markedsføring. Ingen nye sikkerhetsbekymringer for levetiracetam ble identifisert hos spedbarn under 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 4–16 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 Annex 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  $\alpha$ -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  $\text{Ca}^{2+}$ -nivåer ved delvis hemming av N-type  $\text{Ca}^{2+}$ -strømmer og ved å redusere frisetting av  $\text{Ca}^{2+}$  fra intranevronele lagre. I tillegg vil det delvis reversere reduksjonen i GABA- og glysinstyrte strømmer induert av sink og  $\beta$ -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 partiell epilepsi 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 anfall av partiell type per uke redusert med 50 % eller mer fra baseline ved stabil dosering (12/14 uker) hos 27,7 %, 31,6 % og 41,3 % av pasientene som fikk henholdsvis 1000, 2000 eller 3000 mg levetiracetam, og hos 12,6 % av pasientene som fikk placebo.

### Pediatrisk populasjon

Hos pediatriske pasienter (4-16 år) ble effekten av levetiracetam vist i en dobbeltblind, placebokontrollert studie med 198 pasienter, som hadde en behandlingsvarighet på 14 uker. I denne studien fikk pasientene levetiracetam som en fast dose på 60 mg/kg/dag (dosering to ganger daglig).

Frekvensen av anfall av partiell type per uke ble redusert med 50 % eller mer fra baseline hos 44,6 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam, og 19,6 % av pasientene som fikk placebo. Med fortsatt langtidsbehandling var 11,4 % av pasientene uten anfall i minst 6 måneder, og 7,2 % var uten anfall i minst 1 år.

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, 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 administrert to ganger daglig.

Det primære endepunktet for effekt var responsrate (prosentandel av pasientene som hadde en reduksjon i gjennomsnittlig daglig frekvens av partielle anfall på  $\geq 50$  % 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 under 1 år med partielle anfall har blitt eksponert i placebokontrollerte kliniske studier, hvorav kun 13 var i alderen < 6 months.

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

Effekten av levetiracetam som monoterapi ble vist i en dobbeltblind, parallellgruppe-, ekvivalensstudie av en karbamazepinformulering med kontrollert frisetting (CR) hos 576 pasienter på 16 år eller eldre med nylig diagnostisert epilepsi. Pasientene måtte ha uprovoserte partielle anfall eller bare generaliserte tonisk-kloniske anfall. Pasientene ble randomisert til karbamazepin CR 400–1200 mg/dag eller levetiracetam 1000–3000 mg/dag, og varigheten av behandlingen var på 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  $7 \pm 1$  timer og påvirkes verken av dose, administrasjonsmåte eller gjentatt dosering. Totalkumlearance 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 % (10-11 timer). Dette er relatert til nedsatt nyrefunksjon i denne populasjonen (se pkt. 4.2).

### Nedsatt nyrefunksjon

Tilsynelatende totalkumlearance av både levetiracetam og dets primære metabolitt er korrelert til kreatininclearance. Det anbefales derfor å justere den daglige vedlikeholdsdosen av Levetiracetam 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).

### Pediatrik populasjon

#### Barn (4-12 år)

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

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

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

#### *Spedbarn og barn (1 måned-4 år)*

Etter inntak av en enkeltdose (20 mg/kg) 100 mg/ml mikstur til barn med epilepsi (1 måned-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 karsinogent potensial.

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

Det ble ikke sett bivirkninger forbundet med fertilitet eller reproduksjonsevne hos hann- eller hunnrotter ved doser på opptil 1800 mg/kg/dag (6 ganger maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra  $\text{mg}/\text{m}^2$  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  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) 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 morydyrene og en reduksjon i fostervekt som var forbundet med økt insidens av foster med kardiovaskulære-/skjelettanomalier. NOAEL var  $<200 \text{ mg}/\text{kg}/\text{dag}$  for morydyrene og 200 mg/kg/dag for fostrene (tilsvarende maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra  $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

En studie av peri- og postnatal utvikling ble utført hos rotter med levetiracetamdoser på 70, 350 og 1800 mg/kg/dag. NOAEL var  $\geq 1800 \text{ mg}/\text{kg}/\text{dag}$  for F0-hunnene og for overlevelse, vekst og utvikling for F1-avkommet opptil ablaktasjon (6 ganger maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra  $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

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  $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

#### Tablettkjerne:

Krysskarmellosenatrium  
Povidon K-30  
Silika, kolloidal vannfri  
Magnesiumstearat (E470b)

#### Filmdrasjering

Polyvinylalkohol  
Titandioksid (E 171)  
Makrogol  
Talkum

500 mg  
Gult jernoksid (E172)

750 mg  
Rødt jernoksid (E172)  
Paraoransje (E110)

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

3 år.

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

PVC/alu-blisterpakning:  
Enkeltpakning inneholdende 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 tabletter.  
Enhetsdosepakning (perforert enhetsdoseblister) inneholdende 30 x 1, 60 x 1 og 100 x 1 tabletter.  
Ikke alle pakningsstørrelser 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**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

For 250 mg:  
EU/1/11/712/001-007 (10/20/30/50/60/100/200 tabletter i PVC/alu-blister)  
EU/1/11/712/029-031(30/60/100 tabletter i enhetsdoseblister)

For 500 mg:  
EU/1/11/712/008-014 (10/20/30/50/60/100/200 tabletter i PVC/alu-blister)  
EU/1/11/712/032-034 (30/60/100 tabletter i enhetsdoseblister)

For 750 mg:  
EU/1/11/712/015-021 (10/20/30/50/60/100/200 tabletter i PVC/alu-blister)

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

For 1000 mg:

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

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 3 oktober 2011

Dato for siste fornyelse: 22 juli 2016

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://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(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### **TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

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

## **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)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**Kartong med 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 tabletter**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Levetiracetam Accord 250 mg filmdrasjerte tabletter  
levetiracetam

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 250 mg levetiracetam.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 filmdrasjerte tabletter  
20 filmdrasjerte tabletter  
30 filmdrasjerte tabletter  
50 filmdrasjerte tabletter  
60 filmdrasjerte tabletter  
100 filmdrasjerte tabletter  
200 filmdrasjerte tabletter  
30 X 1 filmdrasjerte tabletter  
60 X 1 filmdrasjerte tabletter  
100 X 1 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Til oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

|                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV<br/>UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)</b> |
|----------------------------------------------------|

EU/1/11/712/001-007 (10/20/30/50/60/100/200 tabletter i PVC/alu-blister)  
EU/1/11/712/029-031(30/60/100 tabletter i enhetsdoseblister)

|                              |
|------------------------------|
| <b>13. PRODUKSJONSNUMMER</b> |
|------------------------------|

Lot

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING</b> |
|---------------------------------------------------|

Reseptpliktig legemiddel.

|                           |
|---------------------------|
| <b>15. BRUKSANVISNING</b> |
|---------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT</b> |
|----------------------------------------|

Levetiracetam Accord 250 mg

|                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE</b> |
|---------------------------------------------------------------------------|

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

|                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR<br/>MENNESKER</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**PVC-Alu -blister**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Levetiracetam Accord 250 mg filmdrasjerte tabletter  
levetiracetam

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Accord

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**Kartong med 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 tabletter**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Levetiracetam Accord 500 mg filmdrasjerte tabletter  
levetiracetam

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 500 mg levetiracetam.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 filmdrasjerte tabletter  
20 filmdrasjerte tabletter  
30 filmdrasjerte tabletter  
50 filmdrasjerte tabletter  
60 filmdrasjerte tabletter  
100 filmdrasjerte tabletter  
200 filmdrasjerte tabletter  
30 X 1 filmdrasjerte tabletter  
60 X 1 filmdrasjerte tabletter  
100 X 1 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Til oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

|                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV<br/>UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)</b> |
|----------------------------------------------------|

EU/1/11/712/008-014 (10/20/30/50/60/100/200 tabletter i PVC/alu-blister)  
EU/1/11/712/032-034 (30/60/100 tabletter i enhetsdoseblister)

|                              |
|------------------------------|
| <b>13. PRODUKSJONSNUMMER</b> |
|------------------------------|

Lot

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING</b> |
|---------------------------------------------------|

Reseptpliktig legemiddel.

|                           |
|---------------------------|
| <b>15. BRUKSANVISNING</b> |
|---------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT</b> |
|----------------------------------------|

Levetiracetam Accord 500 mg

|                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE</b> |
|---------------------------------------------------------------------------|

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

|                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR<br/>MENNESKER</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|

PC:  
SN:  
NN:

|                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ<br/>GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|

PVC-Alu -blister

|                               |
|-------------------------------|
| <b>1.    LEGEMIDLETS NAVN</b> |
|-------------------------------|

Levetiracetam Accord 500 mg filmdrasjerte tabletter  
levetiracetam

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>2.    NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b> |
|---------------------------------------------------------------|

Accord

|                         |
|-------------------------|
| <b>3.    UTLØPSDATO</b> |
|-------------------------|

EXP

|                                |
|--------------------------------|
| <b>4.    PRODUKSJONSNUMMER</b> |
|--------------------------------|

Lot

|                    |
|--------------------|
| <b>5.    ANNET</b> |
|--------------------|

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**Kartong med 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 tabletter**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Levetiracetam Accord 750 mg filmdrasjerte tabletter  
levetiracetam

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 750 mg levetiracetam, Hver filmdrasjerte tablett inneholder 0,013 mg paraoransje (E110).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder paraoransje (E110). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 filmdrasjerte tabletter  
20 filmdrasjerte tabletter  
30 filmdrasjerte tabletter  
50 filmdrasjerte tabletter  
60 filmdrasjerte tabletter  
100 filmdrasjerte tabletter  
200 filmdrasjerte tabletter  
30 X 1 filmdrasjerte tabletter  
60 X 1 filmdrasjerte tabletter  
100 X 1 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Til oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Utløpsdato

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

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Levetiracetam Accord 750 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**PVC-Alu -blister**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Levetiracetam Accord 750 mg filmdrasjerte tabletter  
levetiracetam

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Accord

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**Kartong med 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 tabletter**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Levetiracetam Accord 1000 mg filmdrasjerte tabletter  
levetiracetam

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1000 mg levetiracetam.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 filmdrasjerte tabletter  
20 filmdrasjerte tabletter  
30 filmdrasjerte tabletter  
50 filmdrasjerte tabletter  
60 filmdrasjerte tabletter  
100 filmdrasjerte tabletter  
200 filmdrasjerte tabletter  
30 X 1 filmdrasjerte tabletter  
60 X 1 filmdrasjerte tabletter  
100 X 1 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Til oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

|                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV<br/>UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)</b> |
|----------------------------------------------------|

EU/1/11/712/022-028 (10/20/30/50/60/100/200 tabletter i PVC/alu-blister )  
EU/1/11/712/038-040 (30/60/100 tabletter i enhetsdoseblister)

|                              |
|------------------------------|
| <b>13. PRODUKSJONSNUMMER</b> |
|------------------------------|

Lot

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING</b> |
|---------------------------------------------------|

Reseptpliktig legemiddel.

|                           |
|---------------------------|
| <b>15. BRUKSANVISNING</b> |
|---------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT</b> |
|----------------------------------------|

Levetiracetam Accord 1000 mg

|                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE</b> |
|---------------------------------------------------------------------------|

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

|                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR<br/>MENNESKER</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**PVC-Alu -blister**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Levetiracetam Accord 1000 mg filmdrasjerte tabletter  
levetiracetam

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Accord

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

**Levetiracetam Accord 250 mg tabletter, filmdrasjerte**

**Levetiracetam Accord 500 mg tabletter, filmdrasjerte**

**Levetiracetam Accord 750 mg tabletter, filmdrasjerte**

**Levetiracetam Accord 1000 mg tabletter, filmdrasjerte**

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

## **1. Hva Levetiracetam Accord er, og hva det brukes mot**

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

Levetiracetam Accord brukes:

- som eneste behandling hos voksne og ungdom fra og med 16 år som nylig har fått diagnosen epilepsi, for å behandle en bestemt form for epilepsi. Epilepsi er en tilstand der pasientene har gjentatte anfall (kramper). Levetiracetam brukes for epilepsiformen der anfallene til å begynne med kun påvirker én side av hjernen, men deretter kan spre seg til større områder på begge sider av hjernen (partielle anfall med eller uten sekundær generalisering). Levetiracetam er gitt til deg av legen for å redusere antallet 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 (korte, sjokkaktige rykninger i en muskel eller muskelgruppe) hos voksne og ungdom fra og med 12 år med juvenil myoklon epilepsi
  - primære generaliserte tonisk-kloniske anfall (kraftige anfall, inkludert tap av bevissthet) hos voksne og ungdom fra og med 12 år med idiopatisk generalisert epilepsi (typen epilepsi som anses å ha en genetisk årsak).

## **2. Hva du må vite før du bruker Levetiracetam Accord**

### **Bruk ikke Levetiracetam Accord**

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

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege før du bruker Levetiracetam Accord

- 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 Accord, 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 Accord.

## **Barn og ungdom**

- Levetiracetam Accord er ikke indisert til barn og ungdom under 16 år alene (monoterapi).

## **Andre legemidler og Levetiracetam Accord**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

## **Inntak av Levetiracetam Accord sammen med mat, drikke og alkohol**

Ikke ta makrogol (et legemiddel brukt som avføringsmiddel) i én time før og én time etter inntak av levetiracetam, siden 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 at 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.

Amming anbefales ikke under behandling.

## **Kjøring og bruk av maskiner**

Levetiracetam Accord 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 Accord 750 mg tabletter filmdrasjerte inneholder paraoransje (E 110)**

Fargestoffet paraoransje (E 110) kan gi allergiske reaksjoner.

De andre styrkene av Levetiracetam Accord tabletter har ikke dette innholdsstoffet.

### 3. Hvordan du bruker Levetiracetam Accord

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

Ta det antall tabletter som legen har forskrevet.

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

#### ***Tilleggsbehandling og monoterapi (Levetiracetam Accord som eneste behandling) (fra og med 16 år)***

- **Voksne ( $\geq 18$  år) og ungdom (12 til 17 år) som veier 50 kg eller mer:**

Anbefalt dose: mellom 1000 mg og 3000 mg daglig.

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

*Eksempel: Hvis den daglige dosen er tenkt å være 1000 mg, er den lave startdosen 1 tablett på 250 mg om morgenen og 1 tablett på 250 mg om kvelden, og dosen økes gradvis til den blir 1000 mg daglig etter 2 uker.*

- **Ungdom (12 til 17 år) som veier 50 kg eller mindre:**

Legen vil forskrive den legemiddelformen av Levetiracetam Accord som egner seg best ut fra vekt og dose.

#### **Dose til spedbarn (1 til 23 måneder) og barn (2 til 11 år) som veier mindre enn 50 kg:**

Legen vil forskrive den legemiddelformen av Levetiracetam Accord som egner seg best ut fra alder, vekt og dose.

En mikstur er legemiddelformen som egner seg best til spedbarn og barn under 6 år og til barn og ungdom (fra 6 til 17 år) som veier mindre enn 50 kg, og når tabletter ikke muliggjør nøyaktig dosering.

#### Administrasjonsmåte:

Levetiracetam Accord tablettene svelges med tilstrekkelig mengde væske (f.eks. et glass vann). Du kan ta Levetiracetam Accord med eller uten mat. Etter svelging vil du kanskje kjenne en bitter smak av levetiracetam.

#### Behandlingens varighet:

- Levetiracetam Accord er beregnet til kronisk behandling. Du bør fortsette behandlingen med Levetiracetam Accord 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 Accord:**

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

Kontakt legen hvis du har tatt flere tabletter enn du skulle. Legen vil da bestemme den best mulige behandlingen av overdosering.

#### **Dersom du har glemt å ta Levetiracetam Accord:**

Kontakt legen hvis du har glemt én eller flere doser.

Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt tablett.

#### **Dersom du avbryter behandling med Levetiracetam Accord:**

Behandlingen med Levetiracetam Accord skal avsluttes ved at dosen trappes gradvis ned for å unngå en økning av anfall.

Hvis legen din beslutter å stanse behandlingen med Levetiracetam Accord, vil han/hun instruere deg i hvordan du gradvis trapper ned behandlingen av Levetiracetam Accord.

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 leverenzym sett i blodprøver og økt mengde av en type hvite blodceller (eosinofili) og forstørrede lymfeknuter (legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS))
- symptomer som lite urinivolum, 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.

De hyppigst rapporterte bivirkningene er nasofaryngitt, somnolens (søvnighet), hodepine, tretthet og svimmelhet. Ved starten 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 brukere

- forkjølelse
- søvnighet, hodepine

**Vanlige:** forekommer hos 1 til 10 brukere

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

**Mindre vanlige:** forekommer hos 1 til 100 brukere

- nedsatt antall blodplater, nedsatt 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
- forhøyede/unormale verdier i en leverfunksjonstest
- håravfall, eksem, kløe
- muskelsvakhet, muskelsmerter
- skade

**Sjeldne:** forekommer hos 1 til 1000 av brukere

- infeksjon
- nedsatt antall av alle typer blodceller
- alvorlige allergiske reaksjoner (DRESS, anafylaktisk reaksjon [alvorlig og viktig allergisk reaksjon], Quinckes ødem [opphovning 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 områder rundt, og med en mørk ring rundt kanten) (*erythema multiforme*), utbredt utslett med blemmer og hudavskalling, spesielt rundt munn, nese, øyne og kjønnsorganene (*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, apotek eller sykepleier 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 Accord

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

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 Accord:**

Virkestoff er levetiracetam.

Hver filmdrasjert tablett inneholder 250 mg, 500 mg, 750 mg eller 1000 mg levetiracetam.

#### Andre innholdsstoffer i tablettkjernen er:

krysskarmellosenatrium, povidon K-30, silika, kolloidal vannfri, magnesiumstearat (E470b)

#### Andre innholdsstoffer i filmdrasjeringen er:

##### 250 mg:

polyvinylalkohol, titandioksid (E171), makrogol, talkum

##### 500 mg:

polyvinylalkohol, titandioksid (E171), makrogol, talkum, jernoksid, gult (E172)

##### 750 mg:

polyvinylalkohol, titandioksid (E171), makrogol, talkum, jernoksid, rødt (E172), paraoransje (E110)

##### 1000 mg:

polyvinylalkohol, titandioksid (E171), makrogol, talkum

### **Hvordan Levetiracetam Accord ser ut og innholdet i pakningen**

#### 250 mg:

Hvit til offwhite, oval, bikonveks, preget med "L 64" med delestrek på den ene siden og glatt på den andre siden.

#### 500 mg:

Gulfarget, oval, bikonveks, preget med "L 65" med delestrek på den ene siden og glatt på den andre siden.

#### 750 mg:

Rosafarget, oval, bikonveks, preget med "L 66" med delestrek på den ene siden og glatt på den andre siden.

#### 1000 mg:

Hvit til offwhite, oval, bikonveks, preget med "L 67" med delestrek på den ene siden og glatt på den andre siden.

Levetiracetam Accord filmdrasjerte tabletter 250 mg, 500 mg, 750 mg og 1000 mg er pakket i PVC-Alu blisterpakning. Blisterpakningene er videre pakket i esker med pakningsvedlegg i pakkestørrelser på 10, 20, 30, 50, 60, 100 eller 200 tabletter per pakning. Tablettene leveres også i enhetsdoseblistere for pakningsstørrelser på 30 x 1, 60 x 1 og 100 x 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

#### **Tilvirker**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {måned ÅÅÅÅ}**

#### **Andre informasjonskilder**

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