

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Keppra 250 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 250 mg levetiracetam.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Blå, 13 mm aflang tablet med delekærv og med koden "ucb" og "250" graveret på den ene side.

Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

Indikationen for Keppra er tillægsbehandling

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

4.2 Dosering og administration

Dosering

Partielt udløste anfald

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

Alle indikationer

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

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

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

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

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

Seponering

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

Særlige populationer

Ældre (65 år og derover)

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

Nedsat nyrefunktion

Den daglige dosis skal justeres individuelt i forhold til nyrefunktion.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Hos patienter med svært nedsat leverfunktion kan kreatininclearance underestimere nyreinsufficiensen. Derfor anbefales en reduktion på 50 % af den daglige vedligeholdelsesdosis, når kreatininclearance er <60 ml/min/1,73 m².

Pædiatrisk population

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

Tabletformuleringen er ikke egnet til brug hos spædbørn og børn under 6 år. Keppra oral opløsning bør foretrækkes til denne population. Desuden er de tilgængelige tabletstyrker ikke egnet til initialbehandling af børn, som vejer mindre end 25 kg, til patienter, som ikke er i stand til at synke tabletter, eller til administration af doser under 250 mg. I alle ovennævnte tilfælde skal Keppra oral opløsning anvendes.

Monoterapi

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

Der foreligger ingen data.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Til spædbørn skal den orale opløsning bruges.

Administration

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Nedsat nyrefunktion

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

Akut nyreskade

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

Blodtælling

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

Selv mord

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

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

Unormal og aggressiv adfærd

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

Forværring af krampeanfald

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

Forlænget QT-interval på elektrokardiogram

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

Pædiatrisk population

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

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Antiepileptika

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

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

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

Probenecid

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

Methotrexat

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

Orale kontrceptiva og andre farmakokinetiske interaktioner

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

Laksantia

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

Mad og alkohol

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

Der foreligger ingen data vedrørende interaktion mellem levetiracetam og alkohol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

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

Graviditet

En stor mængde data indsamlet efter markedsføring fra gravide kvinder, der har fået levetiracetam monoterapi (flere end 1800, hvoraf eksponeringen hos flere end 1500 forekom i løbet af 1. trimester) tyder ikke på en stigning i risikoen for alvorlige medfødte misdannelser. Der findes kun begrænset evidens på neuroudvikling hos børn udsat for Keppra monoterapi *in utero*. De nuværende epidemiologiske undersøgelser (med ca. 100 børn) tyder imidlertid ikke på øget risiko for neuroudviklingsmæssige forstyrrelser eller forsinkelser.

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

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

Amning

Levetiracetam udskilles i human mælk. Amning anbefales derfor ikke.

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

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Levetiracetam påvirker i mindre grad eller i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

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

4.8 Bivirkninger

Sammen drag af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger var nasofaryngitis, døsigthed, hovedpine, træthed og svimmelhed. Nedennævnte bivirkningsprofil er baseret på analyse af sammenfattede placebokontrollerede kliniske studier med alle indikationer med i alt 3416 patienter, der blev behandlet med levetiracetam. Disse data er suppleret med data fra brug af levetiracetam i tilsvarende åbne forlængede studier og erfaringer efter markedsføring. Sikkerhedsprofilen for levetiracetam er generelt den samme på tværs af aldersgrupper (voksne og pædiatriske patienter) og for alle godkendte epilepsi-indikationer.

Liste over bivirkninger i tabelform

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

<u>Systemorgan- klasse (MedDRA- terminologi)</u>	<u>Hyppighed</u>				
	<u>Meget almindelig</u>	<u>Almindelig</u>	<u>Ikke almindelig</u>	<u>Sjælden</u>	<u>Meget sjælden</u>
<u>Infektioner og parasitære sygdomme</u>	Nasofaryn- gitis			Infektion	
<u>Blod og lymfesystem</u>			Trombocytopeni, leukopeni	Pancytopeni, neutropeni, agranulocytose	
<u>Immunsystemet</u>				Medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), hyper- sensitivitet (inklusive angioødem og anafylaksi)	
<u>Metabolisme og ernæring</u>		Anoreksi	Vægttab, vægtstigning	Hyponatriæmi	

Systemorgan- klasse (MedDRA- terminologi)	Hyppighed				
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
<u>Psykiske forstyrrelser</u>		Depression, fjendtlighed/ aggression, angst, insomni, nervøsitet/ irritabilitet	Selvordsforsøg, selvmordstanker, psykose, unormal adfærd, hallucinationer, vrede, konfusion, panikanfald, affektabilitet/ humørsvingninger, agitation	Selvord, personligheds- forstyrrelse, abnorm tankegang, delirium	Obsessiv- kompulsiv lidelse**
<u>Nervesystemet</u>	Døsighed, hovedpine	Konvulsioner, balance- forstyrrelser, svimmelhed, letargi, tremor	Amnesi, hukommelses- svækkelse, koordinations- forstyrrelser/ ataksi, paræstesi, opmærksomheds- forstyrrelser	Koreoatetose, dyskinesi, hyperkinesi, gang- forstyrrelse, encefalopati, forværrede krampeanfald, neuroleptisk malignt syndrom*	
<u>Øjne</u>			Diplopi, sløret syn		
<u>Øre og labyrint</u>		Vertigo			
<u>Hjerte</u>				QT-forlængelse på elektro- kardiogram	
<u>Luftveje, thorax og mediastinum</u>		Hoste			
<u>Mave-tarm- kanalen</u>		Abdominal- smerter, diarré, dyspepsi, opkastning, kvalme		Pankreatitis	
<u>Lever og galdeveje</u>			Unormale leverfunktions- prøver	Lever- insufficiens, hepatitis	
<u>Nyrer og urinveje</u>				Akut nyreskade	
<u>Hud og subkutane væv</u>		Udslæt	Alopeci, eksem, pruritus	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens- Johnson syndrom, erythema multiforme	
<u>Knogler, led, muskler og bindevæv</u>			Muskelsvækkelse, myalgi	Rabdomyolyse og forhøjet indhold af kreatinkinase i blodet*	

Systemorgan- klasse (MedDRA- terminologi)	Hyppighed				
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
<u>Almene symptomer og reaktioner på administrations- stedet</u>		Asteni/ træthed			
<u>Traumer, forgiftninger og behandlings- komplikationer</u>			Skader ved uheld		

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

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

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

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

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

Pædiatrisk population

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

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

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

Levetiracetams kognitive og neuropsykologiske effekt hos børn i alderen 4-16 år med partielt udløste anfald blev vurderet i et dobbeltblindt, placebokontrolleret pædiatrisk sikkerhedsstudie med non-inferiort design. Det blev konkluderet, at Keppra ikke adskilte sig (non-inferiort) fra placebo hvad angår ændring i forhold til *baseline* i score opnået i "Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen

Composite"-testen i per protokol-populationen. Resultater relateret til adfærds- og følelsesmæssig funktion indikerede en forværring af aggressiv adfærd hos patienter behandlet med levetiracetam, vurderet på en standardiseret og systematisk måde ved brug af et valideret værktøj (CBLC – Achenbach Child Behavior Checklist). Deltagere, som fik levetiracetam i det langvarige, åbne opfølgingsstudie, oplevede imidlertid generelt ikke nogen forværring af deres adfærds- og følelsesmæssige funktion; navnlig var graden af aggressiv adfærd ikke forværret i forhold til *baseline*.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Symptomer

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

Behandling af overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

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

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamisk virkning

Levetiracetam giver beskyttelse i en lang række dyrestudiemodeller med partielle og primært generaliserede anfald uden at udvise en pro-konvulsiv virkning. Den primære metabolit er inaktiv. Hos mennesket har virkning ved tilstande med både partiel og generaliseret epilepsi (epileptiforme afladninger/fotoparoxysmalt respons) bekræftet den bredspektrede farmakologiske profil af levetiracetam.

Klinisk virkning og sikkerhed

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

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

Pædiatrisk population

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

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

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

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

Levetiracetams virkning som monoterapi blev påvist i et dobbeltblindt, ækvivalensstudie med parallelle grupper med carbamazepin-depottabletter (CR) hos 576 patienter over 16 år med ny eller nyligt diagnosticeret epilepsi. Patienterne skulle have uprovokerede partielle anfald eller have generaliserede tonisk-kloniske anfald. Patienterne blev randomiseret til carbamazepin CR 400-1200 mg/dag eller levetiracetam 1000-3000 mg/dag, varigheden af behandlingen var op til 121 uger afhængigt af respons.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

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

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

Voksne og unge

Absorption

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

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

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

Absorptionen er ikke dosisafhængig og ændres ikke ved fødeindtagelse.

Fordeling

Der foreligger ingen data vedrørende vævsfordeling hos mennesker.

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

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

Biotransformation

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

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

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

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

In vitro-studier viste, at levetiracetam og dets primære metabolit ikke hæmmer de vigtigste human lever cytochrom P₄₅₀ isoformer (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 1A2), glucuronyltransferase (UGT1A1 og UGT1A6) og epoxid hydroxylase aktiviteter. Desuden påvirker levetiracetam ikke *in vitro* -glukuronidering af valproatsyre.

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

Elimination

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

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

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

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

Ældre

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

Nedsat nyrefunktion

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

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

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

Nedsat leverfunktion

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

Pædiatrisk population

Børn (4 til 12 år)

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

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

Spædbørn og børn (1 måned til 4 år)

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

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

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

Leverændringer er ikke observeret i kliniske studier, men er set hos rotter og i mindre udstrækning hos mus ved eksponeringsniveauer, der svarer til eksponeringsniveauet hos mennesker. Leverændringerne

er af mulig klinisk relevans og tyder på et adaptivt respons såsom vægtstigning, centrilobulær hypertrofi, fedtinfiltration og forhøjede leverenzzymer i plasma.

Der blev ikke observeret bivirkninger på fertilitet eller reproduktionsevne hos han- og hunrotter ved doser på op til 1800 mg/kg/dag (6 x MRHD på basis af mg/m²) i forældre og F1-afkom.

Der blev udført to embryo-føtale udviklingsstudier med 400, 1200 og 3600 mg/kg/dag i rotter. Kun i ét af de to embryo-føtale udviklingsstudier med 3600 mg/kg/dag var der et lille fald i fostervægt forbundet med en marginal forøgelse af skeletale ændringer/mindre anomalier. Der var ingen effekt på embryo-mortaliteten og ingen øget forekomst af malformationer. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) var 3600 mg/kg/dag for drægtige hunrotter (12 x MRHD (Maximum Recommended Human Dose) på basis af mg/m²) og 1200 mg/kg/dag for fostre.

Der blev udført fire embryo-føtale udviklingsstudier med doser på 200, 600, 800, 1200 og 1800 mg/kg/dag i kaniner. Dosisniveauet på 1800 mg/kg/dag inducerede markant maternel toksicitet samt et fald i fostervægt associeret med en øget forekomst af fostre med kardiovaskulære/skeletale anomalier. NOAEL var < 200 mg/kg/dag for hunnerne og 200 mg/kg/dag for fostrene (svarende til MRHD på basis af mg/m²).

Der blev udført et peri- og postnatalt udviklingsstudie med levetiracetam-doser på 70, 350 og 1800 mg/kg/dag i rotter. NOAEL var ≥ 1800 mg/kg/dag for F0-hunnerne samt for overlevelse, vækst og udvikling af F1-afkom indtil ophør af diegivning (6 x MRHD på basis af mg/m²).

Neonatale og juvenile dyrestudier med rotter og hunde demonstrerede, at der med doser op til 1800 mg/kg/dag (6-17 x MRHD på basis af mg/m²) ikke var uønskede virkninger på standardudvikling og modningsmålepunkter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Croscarmellosenatrium
Macrogol 6000
Silica, kolloid vandfri
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Polyvinylalkohol delvist hydrolyseret
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Talcum
Indigotin I aluminium lake (E 132)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/PVC-blisterkort i æsker, som indeholder 20, 30, 50, 60, 100 filmovertrukne tabletter, og multipakning indeholdende 200 (2 pakninger a 100) filmovertrukne tabletter.

Perforeret enkeltdosis aluminium/PVC-blisterkort i æsker, som indeholder 100 x 1 filmovertrukken tablet.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bryssel
Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/146/001
EU/1/00/146/002
EU/1/00/146/003
EU/1/00/146/004
EU/1/00/146/005
EU/1/00/146/029
EU/1/00/146/034

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 29. september 2000
Dato for seneste fornyelse: 20. august 2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om Keppra findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs <http://www.ema.europa.eu> hjemmeside og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Keppra 500 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 500 mg levetiracetam.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Gul, 16 mm aflang tablet med delekærv og med koden "ucb" og "500" graveret på den ene side.

Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

Indikationen for Keppra er tillægsbehandling

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

4.2 Dosering og administration

Dosering

Partielt udløste anfald

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

Alle indikationer

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

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

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

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

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

Seponering

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

Særlige populationer

Ældre (65 år og derover)

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

Nedsat nyrefunktion

Den daglige dosis skal justeres individuelt i forhold til nyrefunktion.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Hos patienter med svært nedsat leverfunktion kan kreatininclearance underestimere nyreinsufficiensen. Derfor anbefales en reduktion på 50 % af den daglige vedligeholdelsesdosis, når kreatininclearance er <60 ml/min/1,73 m².

Pædiatrisk population

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

Tabletformuleringen er ikke egnet til brug hos spædbørn og børn under 6 år. Keppra oral opløsning bør foretrækkes til denne population. Desuden er de tilgængelige tabletstyrker ikke egnet til initialbehandling af børn, som vejer mindre end 25 kg, til patienter, som ikke er i stand til at synke tabletter, eller til administration af doser under 250 mg. I alle ovennævnte tilfælde skal Keppra oral opløsning anvendes.

Monoterapi

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

Der foreligger ingen data.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Til spædbørn skal den orale opløsning bruges.

Administration

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Nedsat nyrefunktion

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

Akut nyreskade

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

Blodtælling

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

Selv mord

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

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

Unormal og aggressiv adfærd

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

Forværring af krampeanfald

Som med andre typer af antiepileptika, kan levetiracetam i sjældne tilfælde forværre krampeanfaldshyppighed eller -sværhedsgrad. Denne paradoksale effekt blev overvejende rapporteret inden for den første måned efter påbegyndelse af behandling med levetiracetam eller dosisoptrapning, og var reversibel ved seponering af lægemidlet eller dosisreduktion. Patienterne bør rådes til at konsultere deres læge øjeblikkeligt i tilfælde af forværring af epilepsi.

Manglende virkning eller forværring af anfald er for eksempel blevet rapporteret hos patienter med epilepsi forbundet med mutationer i den spændingsstyrede natriumkanal alfa-subunit 8 (SCN8A).

Forlænget QT-interval på elektrokardiogram

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

Pædiatrisk population

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

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Antiepileptika

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

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

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

Probenecid

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

Methotrexat

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

Orale kontrceptiva og andre farmakokinetiske interaktioner

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

Laksantia

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

Mad og alkohol

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

Der foreligger ingen data vedrørende interaktion mellem levetiracetam og alkohol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

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

Graviditet

En stor mængde data indsamlet efter markedsføring fra gravide kvinder, der har fået levetiracetam monoterapi (flere end 1800, hvoraf eksponeringen hos flere end 1500 forekom i løbet af 1. trimester) tyder ikke på en stigning i risikoen for alvorlige medfødte misdannelser. Der findes kun begrænset evidens på neuroudvikling hos børn udsat for Keppra monoterapi *in utero*. De nuværende epidemiologiske undersøgelser (med ca. 100 børn) tyder imidlertid ikke på øget risiko for neuro-udviklingsmæssige forstyrrelser eller forsinkelser.

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

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

Amning

Levetiracetam udskilles i human mælk. Amning anbefales derfor ikke.

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

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger var nasofaryngitis, døsigthed, hovedpine, træthed og svimmelhed. Nedennævnte bivirkningsprofil er baseret på analyse af sammenfattede placebokontrollerede kliniske studier med alle indikationer med i alt 3416 patienter, der blev behandlet med levetiracetam. Disse data er suppleret med data fra brug af levetiracetam i tilsvarende åbne forlængede studier og erfaringer efter markedsføring. Sikkerhedsprofilen for levetiracetam er generelt den samme på tværs af aldersgrupper (voksne og pædiatriske patienter) og for alle godkendte epilepsi-indikationer.

Liste over bivirkninger i tabelform

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

<u>Systemorgan- klasse (MedDRA- terminologi)</u>	<u>Hyppighed</u>				
	<u>Meget almindelig</u>	<u>Almindelig</u>	<u>Ikke almindelig</u>	<u>Sjælden</u>	<u>Meget sjælden</u>
<u>Infektioner og parasitære sygdomme</u>	Nasofaryn- gitis			Infektion	
<u>Blod og lymfesystem</u>			Trombocytopeni, leukopeni	Pancytopeni, neutropeni, agranulocytose	
<u>Immunsystemet</u>				Medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), hypersensitivitet (inklusive angioødem og anafylaksi)	
<u>Metabolisme og ernæring</u>		Anoreksi	Vægttab, vægtstigning	Hyponatriæmi	

<u>Systemorgan- klasse (MedDRA- terminologi)</u>	<u>Hyppighed</u>				
	<u>Meget almindelig</u>	<u>Almindelig</u>	<u>Ikke almindelig</u>	<u>Sjælden</u>	<u>Meget sjælden</u>
<u>Psykiske forstyrrelser</u>		Depression, fjendtlighed/ aggression, angst, insomni, nervøsitet/ irritabilitet	Selvmodsforsøg, selvmordstanker, psykose, unormal adfærd, hallucinationer, vrede, konfusion, panikanfald, affektlabilitet/ humørsvingninger, agitation	Selv mord, personligheds- forstyrrelse, abnorm tankegang, delirium	Obsessiv- kompulsiv lidelse**
<u>Nervesystemet</u>	Døsighed, hovedpine	Konvulsioner, balance- forstyrrelser, svimmelhed, letargi, tremor	Amnesi, hukommelses- svækkelse, koordinations- forstyrrelser/ ataksi, paræstesi, opmærksomheds- forstyrrelser	Koreoatetose, dyskinesi, hyperkinesi, gangforstyrrelse, encefalopati, forværede krampeanfald, neuroleptisk malignt syndrom*	
<u>Øjne</u>			Diplopi, sløret syn		
<u>Øre og labyrint</u>		Vertigo			
<u>Hjerte</u>				QT-forlængelse på elektro- kardiogram	
<u>Luftveje, thorax og mediastinum</u>		Hoste			
<u>Mave-tarm- kanalen</u>		Abdominal- smerter, diarré, dyspepsi, opkastning, kvalme		Pankreatitis	
<u>Lever og galdeveje</u>			Unormale leverfunktions- prøver	Lever- insufficiens, hepatitis	
<u>Nyrer og urinveje</u>				Akut nyreskade	
<u>Hud og subkutane væv</u>		Udslæt	Alopeci, eksem, pruritus	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnson syndrom, erythema multiforme	
<u>Knogler, led, muskler og bindevæv</u>			Muskelsvækkelse, myalgi	Rabdomyolyse og forhøjet indhold af kreatinkinase i blodet*	

Systemorgan- klasse (MedDRA- terminologi)	Hyppighed				
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
<u>Almene symptomer og reaktioner på administrations- stedet</u>		Asteni/træthed			
<u>Traumer, forgiftninger og behandlings- komplikationer</u>			Skader ved uheld		

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

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

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

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

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

Pædiatrisk population

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

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

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

Levetiracetams kognitive og neuropsykologiske effekt hos børn i alderen 4-16 år med partielt udløste anfald blev vurderet i et dobbeltblindt, placebokontrolleret pædiatrisk sikkerhedsstudie med non-inferiort design. Det blev konkluderet, at Keppra ikke adskilte sig (non-inferiort) fra placebo hvad

angår ændring i forhold til *baseline* i score opnået i "Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite"-testen i per protokol-populationen. Resultater relateret til adfærds- og følelsesmæssig funktion indikerede en forværring af aggressiv adfærd hos patienter behandlet med levetiracetam, vurderet på en standardiseret og systematisk måde ved brug af et valideret værktøj (CBLC – Achenbach Child Behavior Checklist). Deltagere, som fik levetiracetam i det langvarige, åbne opfølgingsstudie, oplevede imidlertid generelt ikke nogen forværring af deres adfærds- og følelsesmæssige funktion; navnlig var graden af aggressiv adfærd ikke forværret i forhold til *baseline*.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Symptomer

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

Behandling af overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

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

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamisk virkning

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

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

Klinisk virkning og sikkerhed

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

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

Pædiatrisk population

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

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

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

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

Levetiracetams virkning som monoterapi blev påvist i et dobbeltblindt, ækvivalensstudie med parallelle grupper med carbamazepin-depottabletter (CR) hos 576 patienter over 16 år med ny eller nyligt diagnosticeret epilepsi. Patienterne skulle have uprovokerede partielle anfald eller have generaliserede tonisk-kloniske anfald. Patienterne blev randomiseret til carbamazepin CR 400-1200 mg/dag eller levetiracetam 1000-3000 mg/dag, varigheden af behandlingen var op til 121 uger afhængigt af respons.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

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

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

Voksne og unge

Absorption

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

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

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

Absorptionen er ikke dosisafhængig og ændres ikke ved fødeindtagelse.

Fordeling

Der foreligger ingen data vedrørende vævsfordeling hos mennesker.

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

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

Biotransformation

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

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

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

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

In vitro-studier viste, at levetiracetam og dets primære metabolit ikke hæmmer de vigtigste human lever cytochrom P₄₅₀ isoformer (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 1A2), glucuronyltransferase (UGT1A1 og UGT1A6) og epoxid hydroxylase aktiviteter. Desuden påvirker levetiracetam ikke *in vitro* -glukuronidering af valproatsyre.

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

Elimination

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

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

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

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

Ældre

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

Nedsat nyrefunktion

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

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

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

Nedsat leverfunktion

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

Pædiatrisk population

Børn (4 til 12 år)

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

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

Spædbørn og børn (1 måned til 4 år)

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

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

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

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

Der blev ikke observeret bivirkninger på fertilitet eller reproduktionsevne hos han- og hunrotter ved doser på op til 1800 mg/kg/dag (6 x MRHD på basis af mg/m²) i forældre og F1-afkom.

Der blev udført to embryo-føtale udviklingsstudier med 400, 1200 og 3600 mg/kg/dag i rotter. Kun i ét af de to embryo-føtale udviklingsstudier med 3600 mg/kg/dag var der et lille fald i fostervægt forbundet med en marginal forøgelse af skeletale ændringer/mindre anomalier. Der var ingen effekt på embryo -mortaliteten og ingen øget forekomst af malformationer. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) var 3600 mg/kg/dag for drægtige hunrotter (12 x MRHD (Maximum Recommended Human Dose) på basis af mg/m²) og 1200 mg/kg/dag for fostre.

Der blev udført fire embryo-føtale udviklingsstudier med doser på 200, 600, 800, 1200 og 1800 mg/kg/dag i kaniner. Dosisniveauet på 1800 mg/kg/dag inducerede markant maternel toksicitet samt et fald i fostervægt associeret med en øget forekomst af fostre med kardiovaskulære/skeletale anomalier. NOAEL var < 200 mg/kg/dag for hunnerne og 200 mg/kg/dag for fostrene (svarende til MRHD på basis af mg/m²).

Der blev udført et peri- og postnatalt udviklingsstudie med levetiracetam-doser på 70, 350 og 1800 mg/kg/dag i rotter. NOAEL var ≥ 1800 mg/kg/dag for F0-hunnerne samt for overlevelse, vækst og udvikling af F1-afkom indtil ophør af diegivning (6 x MRHD på basis af mg/m²).

Neonatale og juvenile dyrestudier med rotter og hunde demonstrerede, at der med doser op til 1800 mg/kg/dag (6-17 x MRHD på basis af mg/m²) ikke var uønskede virkninger på standardudvikling og modningsmålepunkter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter:

Croscarmellosenatrium

Macrogol 6000

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat

Filmovertræk:

Polyvinylalkohol delvist hydrolyseret

Titandioxid (E 171)

Macrogol 3350

Talcum

Gul jernoxid (E 172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/PVC-blisterkort i æsker, som indeholder 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 filmovertrukne tabletter og multipakninger indeholdende 200 (2 pakninger a 100) filmovertrukne tabletter.

Perforeret enkeltdosis aluminium/PVC-blisterkort i æsker, som indeholder 100 x 1 filmovertrukket tablet.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bryssel
Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/146/006
EU/1/00/146/007
EU/1/00/146/008
EU/1/00/146/009
EU/1/00/146/010
EU/1/00/146/011
EU/1/00/146/012
EU/1/00/146/013
EU/1/00/146/035

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 29. september 2000
Dato for seneste fornyelse 20. august 2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om Kepra findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs <http://www.ema.europa.eu> hjemmeside og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Keppra 750 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 750 mg levetiracetam .

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver filmovertrukken tablet indeholder 0,19 mg sunset yellow farvestof (E 110).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Orange, 18 mm aflang tablet med delekærv og med koden "ucb" og "750" graveret på den ene side.

Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

Indikationen for Keppra er tillægsbehandling

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

4.2 Dosering og administration

Dosering

Partielt udløste anfald

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

Alle indikationer

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

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

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

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

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

Seponering

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

Særlige populationer

Ældre (65 år og derover)

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

Nedsat nyrefunktion

Den daglige dosis skal justeres individuelt i forhold til nyrefunktion.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Hos patienter med svært nedsat leverfunktion kan kreatininclearance underestimere nyreinsufficiensen. Derfor anbefales en reduktion på 50 % af den daglige vedligeholdelsesdosis, når kreatininclearance er <60 ml/min/1,73 m².

Pædiatrisk population

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

Tabletformuleringen er ikke egnet til brug hos spædbørn og børn under 6 år. Keppra oral opløsning bør foretrækkes til denne population. Desuden er de tilgængelige tabletstyrker ikke egnet til initialbehandling af børn, som vejer mindre end 25 kg, til patienter, som ikke er i stand til at synke tabletter, eller til administration af doser under 250 mg. I alle ovennævnte tilfælde skal Keppra oral opløsning anvendes.

Monoterapi

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

Der foreligger ingen data.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Til spædbørn skal den orale opløsning bruges.

Administration

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Nedsat nyrefunktion

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

Akut nyreskade

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

Blodtælling

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

Selv mord

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

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

Unormal og aggressiv adfærd

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

Forværring af krampeanfald

Som med andre typer af antiepileptika, kan levetiracetam i sjældne tilfælde forværre krampeanfaldshyppighed eller -sværhedsgrad. Denne paradoksale effekt blev overvejende rapporteret inden for den første måned efter påbegyndelse af behandling med levetiracetam eller dosisoptrapning, og var reversibel ved seponering af lægemidlet eller dosisreduktion. Patienterne bør rådes til at konsultere deres læge øjeblikkeligt i tilfælde af forværring af epilepsi.

Manglende virkning eller forværring af anfald er for eksempel blevet rapporteret hos patienter med epilepsi forbundet med mutationer i den spændingsstyrede natriumkanal alfa-subunit 8 (SCN8A).

Forlænget QT-interval på elektrokardiogram

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

Pædiatrisk population

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

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

Hjælpstoffer

Keppra 750 mg filmovertrukne tabletter indeholder farvestof E 110, som kan medføre allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Antiepileptika

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

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

Retrospektiv vurdering af farmakokinetiske interaktioner hos børn og unge (4 til 17 år) med epilepsi bekræftede, at tillægsbehandling med oralt administreret levetiracetam ikke havde indflydelse på *steady state* -serumkoncentrationer af samtidigt administreret carbamazepin og valproat. Data tydede

imidlertid på en 20 % højere levetiracetamclearance hos børn, som fik enzyminducerende antiepileptika. Dosisjustering er ikke nødvendig.

Probenecid

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

Methotrexat

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

Orale kontrceptiva og andre farmakokinetiske interaktioner

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

Laksantia

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

Mad og alkohol

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

Der foreligger ingen data vedrørende interaktion mellem levetiracetam og alkohol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

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

Graviditet

En stor mængde data indsamlet efter markedsføring fra gravide kvinder, der har fået levetiracetam monoterapi (flere end 1800, hvoraf eksponeringen hos flere end 1500 forekom i løbet af 1. trimester) tyder ikke på en stigning i risikoen for alvorlige medfødte misdannelser. Der findes kun begrænset evidens på neuroudvikling hos børn udsat for Keppra monoterapi *in utero*. De nuværende epidemiologiske undersøgelser (med ca. 100 børn) tyder imidlertid ikke på øget risiko for neuro-udviklingsmæssige forstyrrelser eller forsinkelser.

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

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

Amning

Levetiracetam udskilles i human mælk. Amning anbefales derfor ikke.

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

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Levetiracetam påvirker i mindre grad eller i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger var nasofaryngitis, døsighed, hovedpine, træthed og svimmelhed. Nedenstående bivirkningsprofil er baseret på analyse af sammenfattede placebokontrollerede kliniske studier med alle indikationer med i alt 3416 patienter, der blev behandlet med levetiracetam. Disse data er suppleret med data fra brug af levetiracetam i tilsvarende åbne forlængede studier og erfaringer efter markedsføring. Sikkerhedsprofilen for levetiracetam er generelt den samme på tværs af aldersgrupper (voksne og pædiatriske patienter) og for alle godkendte epilepsi-indikationer.

Liste over bivirkninger i tabelform

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

<u>Systemorgan- klasse (MedDRA- terminologi)</u>	<u>Hyppighed</u>				
	<u>Meget almindelig</u>	<u>Almindelig</u>	<u>Ikke almindelig</u>	<u>Sjælden</u>	<u>Meget sjælden</u>
<u>Infektioner og parasitære sygdomme</u>	Nasofaryn- gitis			Infektion	
<u>Blod og lymfesystem</u>			Trombocytopeni, leukopeni	Pancytopeni, neutropeni, agranulocytose	
<u>Immunsystemet</u>				Medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), hyper-	

<u>Systemorgan- klasse (MedDRA- terminologi)</u>	<u>Hyppighed</u>				
	<u>Meget almindelig</u>	<u>Almindelig</u>	<u>Ikke almindelig</u>	<u>Sjælden</u>	<u>Meget sjælden</u>
				sensitivitet (inklusive angioødem og anafylaksi)	
<u>Metabolisme og ernæring</u>		Anoreksi	Vægttab, vægtstigning	Hyponatriæmi	
<u>Psykiske forstyrrelser</u>		Depression, fjendtlighed/ aggression, angst, insomni, nervøsitet/ irritabilitet	Selvmodrsforsøg, selvmordstanker, psykose, unormal adfærd, hallucinationer, vrede, konfusion, panikanfald, affektlabilitet/ humør- svingninger, agitation	Selvmod, personligheds- forstyrrelse, abnorm tankegang, delirium	Obsessiv- kompulsiv lidelse**
<u>Nervesystemet</u>	Døsighed, hovedpine	Konvulsioner, balance- forstyrrelser, svimmelhed, letargi, tremor	Amnesi, hukommelses- svækkelse, koordinations- forstyrrelser/ ataksi, paræstesi, opmærksomheds- forstyrrelser	Koreoatetose, dyskinesi, hyperkinesi, gang- forstyrrelse, encefalopati, forværrede krampeanfald, neuroleptisk malignt syndrom*	
<u>Øjne</u>			Diplopi, sløret syn		
<u>Øre og labyrint</u>		Vertigo			
<u>Hjerte</u>				QT- forlængelse på elektro- kardiogram	
<u>Luftveje, thorax og mediastinum</u>		Hoste			
<u>Mave-tarm- kanalen</u>		Abdominalsm erter, diarré, dyspepsi, opkastning, kvalme		Pankreatitis	
<u>Lever og galdeveje</u>			Unormale leverfunktion- prøver	Lever- insufficiens, hepatitis	
<u>Nyrer og urinveje</u>				Akut nyreskade	
<u>Hud og subkutane væv</u>		Udslæt	Alopeci, eksem, pruritus	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens- Johnson syndrom,	

<u>Systemorgan- klasse (MedDRA- terminologi)</u>	<u>Hyppighed</u>				
	<u>Meget almindelig</u>	<u>Almindelig</u>	<u>Ikke almindelig</u>	<u>Sjælden</u>	<u>Meget sjælden</u>
				erythema multiforme	
<u>Knogler, led, muskler og bindevæv</u>			Muskelsvækkelse, myalgi	Rabdomyolyse og forhøjet indhold af kreatinkinase i blodet*	
<u>Almene symptomer og reaktioner på administrations- stedet</u>		Asteni/træthed			
<u>Traumer, forgiftninger og behandlings- komplikationer</u>			Skader ved uheld		

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

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

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

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

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

Pædiatrisk population

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

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

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

spædbørn og børn i alderen 1 måned til under 4 år blev der hyppigere rapporteret om irritabilitet (meget almindelig, 11,7 %) og koordinationsforstyrrelser (almindelig, 3,3 %) end i andre aldersgrupper eller i den samlede sikkerhedsprofil.

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

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Symptomer

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

Behandling af overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antiepileptika, andre antiepileptika. ATC -kode: N03AX14. Det aktive stof, levetiracetam er et pyrrolidon derivat (S-enantiomer af α -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidin acetamid), og er kemisk set ikke beslægtet med kendte antiepileptisk aktive stoffer.

Virkningsmekanisme

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

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

mellem levetiracetam og det synaptiske vesikelprotein 2A bidrager til lægemidlets antiepileptiske virkningsmekanisme.

Farmakodynamisk virkning

Levetiracetam giver beskyttelse i en lang række dyrestudiemodeller med partielle og primært generaliserede anfald uden at udvise en pro-konvulsiv virkning. Den primære metabolit er inaktiv. Hos mennesket har virkning ved tilstande med både partiel og generaliseret epilepsi (epileptiforme afladninger/fotoparoxysmalt respons) bekræftet den bredspektrede farmakologiske profil af levetiracetam.

Klinisk virkning og sikkerhed

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

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

Pædiatrisk population

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

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

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

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

Levetiracetams virkning som monoterapi blev påvist i et dobbeltblindt, ækvivalensstudie med parallelle grupper med carbamazepin-depottabletter (CR) hos 576 patienter over 16 år med ny eller nyligt diagnosticeret epilepsi. Patienterne skulle have uprovokerede partielle anfald eller have generaliserede tonisk-kloniske anfald. Patienterne blev randomiseret til carbamazepin CR

400-1200 mg/dag eller levetiracetam 1000-3000 mg/dag, varigheden af behandlingen var op til 121 uger afhængigt af respons.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

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

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

Voksne og unge

Absorption

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

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

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

Absorptionen er ikke dosisafhængig og ændres ikke ved fødeindtagelse.

Fordeling

Der foreligger ingen data vedrørende vævsfordeling hos mennesker.

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

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

Biotransformation

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

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

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

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

In vitro-studier viste, at levetiracetam og dets primære metabolit ikke hæmmer de vigtigste human lever cytochrom P₄₅₀ isoformer (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 1A2), glucuronyltransferase (UGT1A1 og UGT1A6) og epoxid hydroxylase aktiviteter. Desuden påvirker levetiracetam ikke *in vitro*-glukuronidering af valproatsyre.

Levetiracetam havde lille eller ingen effekt på CYP1A2, SULT1E1 eller UGT1A1 i kulturer af humane hepatocytter. Levetiracetam forårsagede let induktion af CYP2B6 og CYP3A4. *In vitro*-data og *in vivo*-interaktionsdata med orale antikonceptionsmidler, digoxin og warfarin viste, at der ikke kan forventes signifikant enzyminduktion *in vivo*. Derfor er interaktion mellem Keppra og andre lægemidler eller *vice versa* ikke sandsynlig.

Elimination

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

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

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

Renal udskillelse af levetiracetam og ucb L057 er henholdsvis 0,6 og 4,2 ml/min/kg, hvilket tyder på at levetiracetam udskilles ved hjælp af glomerulær filtration og efterfølgende tubulær reabsorption og

at den primære metabolit også udskilles ved hjælp af aktiv tubulær sekretion som tillæg til glomerulær filtration. Elimination af levetiracetam er korreleret til kreatininclearance.

Ældre

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

Nedsat nyrefunktion

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

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

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

Nedsat leverfunktion

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

Pædiatrisk population

Børn (4 til 12 år)

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

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

Spædbørn og børn (1 måned til 4 år)

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

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

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

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

Der blev ikke observeret bivirkninger på fertilitet eller reproduktionsevne hos han- og hunrotter ved doser på op til 1800 mg/kg/dag (6 x MRHD på basis af mg/m²) i forældre og F1-afkom.

Der blev udført to embryo-føtale udviklingsstudier med 400, 1200 og 3600 mg/kg/dag i rotter. Kun i ét af de to embryo-føtale udviklingsstudier med 3600 mg/kg/dag var der et lille fald i fostervægt forbundet med en marginal forøgelse af skeletale ændringer/mindre anomalier. Der var ingen effekt på embryo -mortaliteten og ingen øget forekomst af malformationer. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) var 3600 mg/kg/dag for drægtige hunrotter (12 x MRHD (Maximum Recommended Human Dose) på basis af mg/m²) og 1200 mg/kg/dag for fostre.

Der blev udført fire embryo-føtale udviklingsstudier med doser på 200, 600, 800, 1200 og 1800 mg/kg/dag i kaniner. Dosisniveauet på 1800 mg/kg/dag inducerede markant maternel toksicitet samt et fald i fostervægt associeret med en øget forekomst af fostre med kardiovaskulære/skeletale anomalier. NOAEL var < 200 mg/kg/dag for hunnerne og 200 mg/kg/dag for fostrene (svarende til MRHD på basis af mg/m²).

Der blev udført et peri- og postnatalt udviklingsstudie med levetiracetam-doser på 70, 350 og 1800 mg/kg/dag i rotter. NOAEL var ≥ 1800 mg/kg/dag for F0-hunnerne samt for overlevelse, vækst og udvikling af F1-afkom indtil ophør af diegivning (6 x MRHD på basis af mg/m²).

Neonatale og juvenile dyrestudier med rotter og hunde demonstrerede, at der med doser op til 1800 mg/kg/dag (6-17 x MRHD på basis af mg/m²) ikke var uønskede virkninger på standardudvikling og modningsmålepunkter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne:

Croscarmellosenatrium

Macrogol 6000

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat

Filmovertræk:

Polyvinylalkohol delvist hydrolyseret

Titandioxid (E 171)

Macrogol 3350

Talcum

Sunset yellow FCF aluminium lake (E 110)

Rød jernoxid (E 172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/PVC-blisterkort i æsker, som indeholder 20, 30, 50, 60, 80, 100 filmovertrukne tabletter og multipakninger indeholdende 200 (2 pakninger a 100) filmovertrukne tabletter.

Perforeret enkeltdosis aluminium/PVC-blisterkort i æsker, som indeholder 100 x 1 filmovertrukken tablet.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bryssel
Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/146/014
EU/1/00/146/015
EU/1/00/146/016
EU/1/00/146/017
EU/1/00/146/018
EU/1/00/146/019
EU/1/00/146/028
EU/1/00/146/036

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 29. september 2000
Dato for seneste fornyelse: 20. august 2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om Keppra findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs <http://www.ema.europa.eu> hjemmeside og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Keppra 1000 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 1000 mg levetiracetam.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Hvid, 19 mm aflang tablet med delekærv og med koden "ucb" og "1000" graveret på den ene side. Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

Indikationen for Keppra er tillægsbehandling

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

4.2 Dosering og administration

Dosering

Partielt udløste anfald

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

Alle indikationer

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

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

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

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

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

Seponering

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

Særlige populationer

Ældre (65 år og derover)

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

Nedsat nyrefunktion

Den daglige dosis skal justeres individuelt i forhold til nyrefunktion.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Hos patienter med svært nedsat leverfunktion kan kreatininclearance underestimere nyreinsufficiensen. Derfor anbefales en reduktion på 50 % af den daglige vedligeholdelsesdosis, når kreatininclearance er <60 ml/min/1,73 m².

Pædiatrisk population

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

Tabletformuleringen er ikke egnet til brug hos spædbørn og børn under 6 år. Keppra oral opløsning bør foretrækkes til denne population. Desuden er de tilgængelige tabletstyrker ikke egnet til initialbehandling af børn, som vejer mindre end 25 kg, til patienter, som ikke er i stand til at synke tabletter, eller til administration af doser under 250 mg. I alle ovennævnte tilfælde skal Keppra oral opløsning anvendes.

Monoterapi

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

Der foreligger ingen data.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Til spædbørn skal den orale opløsning bruges.

Administration

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Nedsat nyrefunktion

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

Akut nyreskade

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

Blodtælling

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

Selv mord

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

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

Unormal og aggressiv adfærd

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

Forværring af krampeanfald

Som med andre typer af antiepileptika, kan levetiracetam i sjældne tilfælde forværre krampeanfaldshyppighed eller -sværhedsgrad. Denne paradoksale effekt blev overvejende rapporteret inden for den første måned efter påbegyndelse af behandling med levetiracetam eller dosisoptrapning, og var reversibel ved seponering af lægemidlet eller dosisreduktion. Patienterne bør rådes til at konsultere deres læge øjeblikkeligt i tilfælde af forværring af epilepsi.

Manglende virkning eller forværring af anfald er for eksempel blevet rapporteret hos patienter med epilepsi forbundet med mutationer i den spændingsstyrede natriumkanal alfa-subunit 8 (SCN8A).

Forlænget QT-interval på elektrokardiogram

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

Pædiatrisk population

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

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Antiepileptika

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

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

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

Probenecid

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

Methotrexat

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

Orale kontrceptiva og andre farmakokinetiske interaktioner

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

Laksantia

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

Mad og alkohol

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

Der foreligger ingen data vedrørende interaktion mellem levetiracetam og alkohol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

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

Graviditet

En stor mængde data indsamlet efter markedsføring fra gravide kvinder, der har fået levetiracetam monoterapi (flere end 1800, hvoraf eksponeringen hos flere end 1500 forekom i løbet af 1. trimester) tyder ikke på en stigning i risikoen for alvorlige medfødte misdannelser. Der findes kun begrænset evidens på neuroudvikling hos børn udsat for Keppra monoterapi *in utero*. De nuværende epidemiologiske undersøgelser (med ca. 100 børn) tyder imidlertid ikke på øget risiko for neuroudviklingsmæssige forstyrrelser eller forsinkelser.

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

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

Amning

Levetiracetam udskilles i human mælk. Amning anbefales derfor ikke.

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

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Levetiracetam påvirker i mindre grad eller i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger var nasofaryngitis, døsigthed, hovedpine, træthed og svimmelhed. Nedennævnte bivirkningsprofil er baseret på analyse af sammenfattede placebokontrollerede kliniske studier med alle indikationer med i alt 3416 patienter, der blev behandlet med levetiracetam. Disse data er suppleret med data fra brug af levetiracetam i tilsvarende åbne forlængede studier og erfaringer efter markedsføring. Sikkerhedsprofilen for levetiracetam er generelt den samme på tværs af aldersgrupper (voksne og pædiatriske patienter) og for alle godkendte epilepsi-indikationer.

Liste over bivirkninger i tabelform

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

<u>Systemorgan- klasse (MedDRA- terminologi)</u>	<u>Hyppighed</u>				
	<u>Meget almindelig</u>	<u>Almindelig</u>	<u>Ikke almindelig</u>	<u>Sjælden</u>	<u>Meget sjælden</u>
<u>Infektioner og parasitære sygdomme</u>	Nasofaryn- gitis			Infektion	
<u>Blod og lymfesystem</u>			Trombocytopeni, leukopeni	Pancytopeni, neutropeni, agranulocytose	
<u>Immunsystemet</u>				Medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), hypersensitivitet (inklusive angioødem og anafylaksi)	

<u>Systemorgan- klasse (MedDRA- terminologi)</u>	<u>Hyppighed</u>				
	<u>Meget almindelig</u>	<u>Almindelig</u>	<u>Ikke almindelig</u>	<u>Sjælden</u>	<u>Meget sjælden</u>
<u>Metabolisme og ernæring</u>		Anoreksi	Vægttab, vægtstigning	Hyponatriæmi	
<u>Psykiske forstyrrelser</u>		Depression, fjendtlighed/ aggression, angst, insomni, nervøsitet/ irritabilitet	Selvmodsforsøg, selvmordstanker, psykose, unormal adfærd, hallucinationer, vrede, konfusion, panikanfald, affektabilitet/ humørsvingninger, agitation	Selv mord, personligheds- forstyrrelse, abnorm tankegang, delirium	Obsessiv- kompulsiv lidelse**
<u>Nervesystemet</u>	Døsighed, hovedpine	Konvulsioner, balance- forstyrrelser, svimmelhed, letargi, tremor	Amnesi, hukommelses- svækkelse, koordinations- forstyrrelser/ ataksi, paræstesi, opmærksomheds- forstyrrelser	Koreoatetose, dyskinesi, hyperkinesi, gangforstyrrelse, encefalopati, forværrede krampeanfald, neuroleptisk malignt syndrom*	
<u>Øjne</u>			Diplopi, sløret syn		
<u>Øre og labyrint</u>		Vertigo			
<u>Hjerte</u>				QT-forlængelse på elektro- kardiogram	
<u>Luftveje, thorax og mediastinum</u>		Hoste			
<u>Mave-tarm- kanalen</u>		Abdominal- smerter, diarré, dyspepsi, opkastning, kvalme		Pankreatitis	
<u>Lever og galdeveje</u>			Unormale leverfunktions- prøver	Lever- insufficiens, hepatitis	
<u>Nyrer og urinveje</u>				Akut nyreskade	
<u>Hud og subkutane væv</u>		Udslæt	Alopeci, eksem, pruritus	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnson syndrom, erythema multiforme	
<u>Knogler, led, muskler og bindevæv</u>			Muskelsvækkelse, myalgi	Rabdomyolyse og forhøjet indhold af kreatinkinase i blodet*	
<u>Almene symptomer og reaktioner på</u>		Asteni/ træthed			

<u>Systemorgan- klasse (MedDRA- terminologi)</u>	<u>Hyppighed</u>				
	<u>Meget almindelig</u>	<u>Almindelig</u>	<u>Ikke almindelig</u>	<u>Sjælden</u>	<u>Meget sjælden</u>
<u>administrations- stedet</u>					
<u>Traumer, forgiftninger og behandlings- komplikationer</u>			Skader ved uheld		

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

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

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

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

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

Pædiatrisk population

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

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

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

Levetiracetams kognitive og neuropsykologiske effekt hos børn i alderen 4-16 år med partielt udløste anfald blev vurderet i et dobbeltblindt, placebokontrolleret pædiatrisk sikkerhedsstudie med non-inferiort design. Det blev konkluderet, at Keppra ikke adskilte sig (non-inferiort) fra placebo hvad angår ændring i forhold til *baseline* i score opnået i "Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite"-testen i per protokol-populationen. Resultater relateret til adfærds- og følelsesmæssig funktion indikerede en forværring af aggressiv adfærd hos patienter behandlet med levetiracetam,

vrderet på en standardiseret og systematisk måde ved brug af et valideret værktøj (CBLC – Achenbach Child Behavior Checklist). Deltagere, som fik levetiracetam i det langvarige, åbne opfølgingsstudie, oplevede imidlertid generelt ikke nogen forværring af deres adfærds- og følelsesmæssige funktion; navnlig var graden af aggressiv adfærd ikke forværret i forhold til *baseline*.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Symptomer

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

Behandling af overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antiepileptika, andre antiepileptika. ATC -kode: N03AX14. Det aktive stof, levetiracetam er et pyrrolidon derivat (S-enantiomer af α -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidin acetamid), og er kemisk set ikke beslægtet med kendte antiepileptisk aktive stoffer.

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamisk virkning

Levetiracetam giver beskyttelse i en lang række dyrestudiemodeller med partielle og primært generaliserede anfald uden at udvise en pro-convulsiv virkning. Den primære metabolit er inaktiv. Hos mennesket har virkning ved tilstande med både partiel og generaliseret epilepsi (epileptiforme afladninger/fotoparoxysmal respons) bekræftet den bredspektrede farmakologiske profil af levetiracetam.

Klinisk virkning og sikkerhed

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

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

Pædiatrisk population

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

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

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

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

Levetiracetams virkning som monoterapi blev påvist i et dobbeltblindt, ækvivalensstudie med parallelle grupper med carbamazepin-depottabletter (CR) hos 576 patienter over 16 år med ny eller nyligt diagnosticeret epilepsi. Patienterne skulle have uprovokerede partielle anfald eller have generaliserede tonisk-kloniske anfald. Patienterne blev randomiseret til carbamazepin CR 400-1200 mg/dag eller levetiracetam 1000-3000 mg/dag, varigheden af behandlingen var op til 121 uger afhængigt af respons.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

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

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

Voksne og unge

Absorption

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

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

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

Absorptionen er ikke dosisafhængig og ændres ikke ved fødeindtagelse.

Fordeling

Der foreligger ingen data vedrørende vævsfordeling hos mennesker.

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

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

Biotransformation

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

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

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

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

In vitro-studier viste, at levetiracetam og dets primære metabolit ikke hæmmer de vigtigste human lever cytochrom P₄₅₀ isoformer (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 1A2), glucuronyltransferase (UGT1A1 og UGT1A6) og epoxid hydroxylase aktiviteter. Desuden påvirker levetiracetam ikke *in vitro* -glukuronidering af valproatsyre.

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

Elimination

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

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

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

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

Ældre

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

Nedsat nyrefunktion

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

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

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

Nedsat leverfunktion

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

Pædiatrisk population

Børn (4 til 12 år)

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

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

Spædbørn og børn (1 måned til 4 år)

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

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

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

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

Der blev ikke observeret bivirkninger på fertilitet eller reproduktionsevne hos han- og hunrotter ved doser på op til 1800 mg/kg/dag (6 x MRHD på basis af mg/m²) i forældre og F1-afkom.

Der blev udført to embryo-føtale udviklingsstudier med 400, 1200 og 3600 mg/kg/dag i rotter. Kun i ét af de to embryo-føtale udviklingsstudier med 3600 mg/kg/dag var der et lille fald i fostervægt forbundet med en marginal forøgelse af skeletale ændringer/mindre anomalier. Der var ingen effekt på embryo -mortaliteten og ingen øget forekomst af malformationer. NOAEL (No Observed Adverse

Effect Level) var 3600 mg/kg/dag for drægtige hunrotter (12 x MRHD (Maximum Recommended Human Dose) på basis af mg/m²) og 1200 mg/kg/dag for fostre.

Der blev udført fire embryo-føtale udviklingsstudier med doser på 200, 600, 800, 1200 og 1800 mg/kg/dag i kaniner. Dosisniveauet på 1800 mg/kg/dag inducerede markant maternel toksicitet samt et fald i fostervægt associeret med en øget forekomst af fostre med kardiovaskulære/skeletale anomalier. NOAEL var < 200 mg/kg/dag for hunnerne og 200 mg/kg/dag for fostrene (svarende til MRHD på basis af mg/m²).

Der blev udført et peri- og postnatalt udviklingsstudie med levetiracetam-doser på 70, 350 og 1800 mg/kg/dag i rotter. NOAEL var ≥ 1800 mg/kg/dag for F0-hunnerne samt for overlevelse, vækst og udvikling af F1-afkom indtil ophør af diegivning (6 x MRHD på basis af mg/m²).

Neonatale og juvenile dyrestudier med rotter og hunde demonstrerede, at der med doser op til 1800 mg/kg/dag (6-17 x MRHD på basis af mg/m²) ikke var uønskede virkninger på standardudvikling og modningsmålepunkter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletterne:

Croscarmelloseatrium
Macrogol 6000
Silica, kolloid vandfri
Magnesiumstearat

Filmovertræk:

Polyvinylalkohol delvist hydrolyseret
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Talcum

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/PVC-blisterkort i æsker, som indeholder 10, 20, 30, 50, 60, 100 filmovertrukne tabletter og multipakninger indeholdende 200 (2 pakninger a 100) filmovertrukne tabletter.

Perforeret enkeltdosis aluminium/PVC-blisterkort i æsker, som indeholder 100 x 1 filmovertrukken tablet.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bryssel
Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/146/020
EU/1/00/146/021
EU/1/00/146/022
EU/1/00/146/023
EU/1/00/146/024
EU/1/00/146/025
EU/1/00/146/026
EU/1/00/146/037

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 29. september 2000
Dato for seneste fornyelse: 20. august 2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om Kepra findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs <http://www.ema.europa.eu> hjemmeside og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Keppra 100 mg/ml oral opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder 100 mg levetiracetam.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver ml indeholder 2,7 mg methylparahydroxybenzoat (E 218), 0,3 mg propylparahydroxybenzoat (E 216) og 300 mg flydende maltitol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Oral opløsning.

Klar væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

Indikationen for Keppra er tillægsbehandling

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

4.2 Dosering og administration

Dosering

Partielt udløste anfald

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

Alle indikationer

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

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

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

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

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

Seponering

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

Særlige populationer

Ældre (65 år og derover)

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

Nedsat nyrefunktion

Den daglige dosis skal justeres individuelt i forhold til nyrefunktion.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Hos patienter med svært nedsat leverfunktion kan kreatininclearance underestimere nyreinsufficiensen. Derfor anbefales en reduktion på 50 % af den daglige vedligeholdelsesdosis, når kreatininclearance er <60 ml/min/1,73 m².

Pædiatrisk population

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

Keppra oral opløsning bør foretrækkes til spædbørn og børn under 6 år. Desuden er de tilgængelige tabletstyrker ikke egnet til initialbehandling af børn, som vejer mindre end 25 kg, til patienter, som ikke er i stand til at synke tabletter, eller til administration af doser under 250 mg. I alle ovennævnte tilfælde skal Keppra oral opløsning anvendes.

Monoterapi

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

Der foreligger ingen data.

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

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

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

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

Afhængigt af klinisk respons og tolerabilitet kan dosis øges med 10 mg/kg to gange dagligt hver anden uge op til højst 30 mg/kg to gange dagligt. Dosisændring bør ikke overskride en dosisøgning eller -reduktion på mere end 10 mg/kg to gange dagligt hver anden uge. Den laveste effektive dosis bør anvendes til alle indikationer.

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

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

Dosisanbefalinger til spædbørn fra 6 måneder, børn og unge:

Vægt	Initial dosis: 10 mg/kg to gange dagligt	Maksimal dosis: 30 mg/kg to gange dagligt
6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0,6 ml) to gange dagligt	180 mg (1,8 ml) to gange dagligt
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 ml) to gange dagligt	300 mg (3 ml) to gange dagligt
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 ml) to gange dagligt	450 mg (4,5 ml) to gange dagligt
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) to gange dagligt	600 mg (6 ml) to gange dagligt
25 kg	250 mg to gange dagligt	750 mg to gange dagligt
Fra 50 kg ⁽²⁾	500 mg to gange dagligt	1500 mg to gange dagligt

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

⁽²⁾ Dosis til børn og unge, som vejer 50 kg eller mere, er den samme som til voksne.

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

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

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

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

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

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

Der er tre tilgængelige pakningsstørrelser:

- En 300 ml flaske med en 10 ml oral sprøjte (som dispenserer op til 1000 mg levetiracetam) med en målestreg for hver 0,25 ml (svarende til 25 mg).
Denne pakningsstørrelse bør ordineres til børn over 4 år, unge og voksne.
- En 150 ml flaske med en 3 ml oral sprøjte (som dispenserer op til 300 mg levetiracetam) med en målestreg for hver 0,1 ml (svarende til 10 mg).
For at sikre nøjagtig dosering bør denne pakningsstørrelse ordineres til spædbørn og småbørn i alderen fra 6 måneder til under 4 år.
- En 150 ml flaske med en 1 ml oral sprøjte (som dispenserer op til 100 mg levetiracetam) med en målestreg for hver 0,05 ml (svarende til 5 mg).
For at sikre nøjagtig dosering bør denne pakningsstørrelse ordineres til spædbørn i alderen 1 måned til under 6 måneder.

Administration

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Nedsat nyrefunktion

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

Akut nyreskade

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

Blodtælling

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

Selv mord

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

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

Unormal og aggressiv adfærd

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

Forværring af krampeanfald

Som med andre typer af antiepileptika, kan levetiracetam i sjældne tilfælde forværre krampeanfaldshyppighed eller -sværhedsgrad. Denne paradoksale effekt blev overvejende rapporteret inden for den første måned efter påbegyndelse af behandling med levetiracetam eller dosisoptrapning, og var reversibel ved seponering af lægemidlet eller dosisreduktion. Patienterne bør rådes til at konsultere deres læge øjeblikkeligt i tilfælde af forværring af epilepsi.

Manglende virkning eller forværring af anfald er for eksempel blevet rapporteret hos patienter med epilepsi forbundet med mutationer i den spændingsstyrede natriumkanal alfa-subunit 8 (SCN8A).

Forlænget QT-interval på elektrokardiogram

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

Pædiatrisk population

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

Hjælpestoffer

Keppra 100 mg/ml oral opløsning indeholder methylparahydroxybenzoat (E 218) og propylparahydroxybenzoat (E 216), som kan medføre allergiske reaktioner (muligvis forsinket). Det indeholder også flydende maltitol og bør derfor ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Antiepileptika

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

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

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

Probenecid

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

Methotrexat

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

Orale kontraceptiva og andre farmakokinetiske interaktioner

Levetiracetam 1000 mg dagligt påvirker ikke farmakokinetikken af orale kontraceptiva (ethinylestradiol og levonorgestrel); endokrine parametre (luteiniserende hormon og progesteron) blev ikke ændret. Levetiracetam 2000 mg dagligt påvirkede ikke farmakokinetikken af digoxin og warfarin;

protrombin-tider blev ikke ændret. Samtidig indtagelse af digoxin, orale kontrceptiva og warfarin påvirkede ikke levetiracetams farmakokinetik.

Laksantia

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

Mad og alkohol

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

Der foreligger ingen data vedrørende interaktion mellem levetiracetam og alkohol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

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

Graviditet

En stor mængde data indsamlet efter markedsføring fra gravide kvinder, der har fået levetiracetam monoterapi (flere end 1800, hvoraf eksponeringen hos flere end 1500 forekom i løbet af 1. trimester) tyder ikke på en stigning i risikoen for alvorlige medfødte misdannelser. Der findes kun begrænset evidens på neuroudvikling hos børn udsat for Keppra monoterapi *in utero*. De nuværende epidemiologiske undersøgelser (med ca. 100 børn) tyder imidlertid ikke på øget risiko for neuro-udviklingsmæssige forstyrrelser eller forsinkelser.

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

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

Amning

Levetiracetam udskilles i human mælk. Amning anbefales derfor ikke.

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

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Levetiracetam påvirker i mindre grad eller i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger var nasofaryngitis, døsigthed, hovedpine, træthed og svimmelhed. Nedenstående bivirkningsprofil er baseret på analyse af sammenfattede placebokontrollerede kliniske studier med alle indikationer med i alt 3416 patienter, der blev behandlet med levetiracetam. Disse data er suppleret med data fra brug af levetiracetam i tilsvarende åbne forlængede studier og erfaringer efter markedsføring. Sikkerhedsprofilen for levetiracetam er generelt den samme på tværs af aldersgrupper (voksne og pædiatriske patienter) og for alle godkendte epilepsi-indikationer.

Liste over bivirkninger i tabelform

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

<u>Systemorgan- klasse (MedDRA- terminologi)</u>	<u>Hyppighed</u>				
	<u>Meget almindelig</u>	<u>Almindelig</u>	<u>Ikke almindelig</u>	<u>Sjældent</u>	<u>Meget sjældent</u>
<u>Infektioner og parasitære sygdomme</u>	Nasofaryn- gitis			Infektion	
<u>Blod og lymfesystem</u>			Trombocytopeni, leukopeni	Pancytopeni, neutropeni, agranulocytose	
<u>Immunsystemet</u>				Medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), hyper- sensitivitet (inklusive angioødem og anafylaksi)	
<u>Metabolisme og ernæring</u>		Anoreksi	Vægttab, vægtstigning	Hyponatriæmi	
<u>Psykiske forstyrrelser</u>		Depression, fjendtlighed/ aggression, angst, insomni, nervøsitet/ irritabilitet	Selvmodsforsøg, selvmordstanker, psykose, unormal adfærd, hallucinationer, vrede, konfusion, panikanfald, affektlabilitet/ humørsvingninger, agitation	Selvmod , personligheds- forstyrrelse, abnorm tankegang, delirium	Obsessiv- kompulsiv lidelse**

<u>Systemorgan- klasse (MedDRA- terminologi)</u>	<u>Hyppighed</u>				
	<u>Meget almindelig</u>	<u>Almindelig</u>	<u>Ikke almindelig</u>	<u>Sjælden</u>	<u>Meget sjælden</u>
<u>Nervesystemet</u>	Døsighed, hovedpine	Konvulsioner, balance- forstyrrelser, svimmelhed, letargi, tremor	Amnesi, hukommelses- svækkelse, koordinations- forstyrrelser/ataksi, paræstesi, opmærksomheds- forstyrrelser	Koreoatetose, dyskinesi, hyperkinesi, gang- forstyrrelse, encefalopati, forværede krampeanfald, neuroleptisk malignt syndrom*	
<u>Øjne</u>			Diplopi, sløret syn		
<u>Øre og labyrint</u>		Vertigo			
<u>Hjerte</u>				QT- forlængelse på elektro- kardiogram	
<u>Luftveje, thorax og mediastinum</u>		Hoste			
<u>Mave-tarm- kanalen</u>		Abdominal- smerter, diarré, dyspepsi, opkastning, kvalme		Pankreatitis	
<u>Lever og galdeveje</u>			Unormale leverfunktions- prøver	Lever- insufficiens, hepatitis	
<u>Nyrer og urinveje</u>				Akut nyreskade	
<u>Hud og subkutane væv</u>		Udslæt	Alopeci, eksem, pruritus	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens- Johnson syndrom, erythema multiforme	
<u>Knogler, led, muskler og bindevæv</u>			Muskelsvækkelse, myalgi	Rabdomyolyse og forhøjet indhold af kreatinkinase i blodet*	
<u>Almene symptomer og reaktioner på administrations- stedet</u>		Asteni/træthed			
<u>Traumer, forgiftninger og behandlings- komplikationer</u>			Skader ved uheld		

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

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

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

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

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

Pædiatrisk population

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

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

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

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

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Symptomer

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

Behandling af overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

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

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamisk virkning

Levetiracetam giver beskyttelse i en lang række dyrestudiemodeller med partielle og primært generaliserede anfald uden at udvise en pro-convulsiv virkning. Den primære metabolit er inaktiv. Hos mennesket har virkning ved tilstande med både partiel og generaliseret epilepsi (epileptiforme afladninger/fotoparoxysmalt respons) bekræftet den bredspektrede farmakologiske profil af levetiracetam.

Klinisk virkning og sikkerhed

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

Levetiracetams virkning hos voksne er blevet demonstreret i 3 dobbeltblinde placebokontrollerede studier med hhv. 1000 mg, 2000 mg eller 3000 mg/dag, fordelt på to doser, med en behandlingsvarighed på op til 18 uger. I en sammenfattende analyse var den procentdel af patienterne, som opnåede 50 % eller større reduktion fra *baseline* i frekvensen af partielt udløste anfald pr. uge ved

stabil dosis (12/14 uger), 27,7 %, 31,6 % og 41,3 % for patienter, som fik hhv. 1000, 2000 eller 3000 mg levetiracetam, og 12,6 % for patienter, som fik placebo.

Pædiatrisk population

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

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

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

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

Levetiracetams virkning som monoterapi blev påvist i et dobbeltblindt, ækvivalensstudie med parallelle grupper med carbamazepin-depottabletter (CR) hos 576 patienter over 16 år med ny eller nyligt diagnosticeret epilepsi. Patienterne skulle have uprovokerede partielle anfald eller have generaliserede tonisk-kloniske anfald. Patienterne blev randomiseret til carbamazepin CR 400-1200 mg/dag eller levetiracetam 1000-3000 mg/dag, varigheden af behandlingen var op til 121 uger afhængigt af respons.

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

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

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

Levetiracetams virkning hos patienter over 12 år med idiopatisk generaliseret epilepsi med myoklone anfald i forskellige syndromer blev påvist i et dobbeltblindt, placebokontrolleret studie med en behandlingsvarighed på 16 uger. De fleste af patienterne havde juvenil myoklon epilepsi. I dette studie var levetiracetam-dosis 3000 mg/dag fordelt på 2 doser.

58,3 % af de patienter, som fik levetiracetam, og 23,3 % af de patienter, som fik placebo, havde mindst 50 % reduktion i antal dage med myoklone anfald pr. uge. Ved fortsat langtidsbehandling var

28,6 % af patienterne fri for myoklone anfald i mindst 6 måneder, og 21,0 % var fri for myoklone anfald i mindst 1 år.

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

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

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

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

Voksne og unge

Absorption

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

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

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

Absorptionen er ikke dosisafhængig og ændres ikke ved fødeindtagelse.

Fordeling

Der foreligger ingen data vedrørende vævsfordeling hos mennesker.

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

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

Biotransformation

Levetiracetam metaboliseres ikke i udtalt grad hos mennesker. Den vigtigste metaboliseringsvej (24 % af dosis) er enzymatisk hydrolyse af acetamid -gruppen. Dannelse af den primære metabolit, ucb L057

er ikke afhængig af CYP-isozymer. Hydrolyse af acetamidgruppen var målelig i en lang række væv, inklusive blodceller. Metabolitten ucb LO57 er farmakologisk inaktiv.

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

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

In vitro-studier viste, at levetiracetam og dets primære metabolit ikke hæmmer de vigtigste human lever cytochrom P₄₅₀ isoformer (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 1A2), glucuronyltransferase (UGT1A1 og UGT1A6) og epoxid hydroxylase aktiviteter. Desuden påvirker levetiracetam ikke *in vitro* -glukuronidering af valproatsyre.

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

Elimination

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

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

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

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

Ældre

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

Nedsat nyrefunktion

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

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

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

Nedsat leverfunktion

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

Pædiatrisk population

Børn (4 til 12 år)

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

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

Spædbørn og børn (1 måned til 4 år)

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

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

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

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

Der blev ikke observeret bivirkninger på fertilitet eller reproduktionsevne hos han- og hunrotter ved doser på op til 1800 mg/kg/dag (6 x MRHD på basis af mg/m²) i forældre og F1-afkom.

Der blev udført to embryo-føtale udviklingsstudier med 400, 1200 og 3600 mg/kg/dag i rotter. Kun i ét af de to embryo-føtale udviklingsstudier med 3600 mg/kg/dag var der et lille fald i fostervægt forbundet med en marginal forøgelse af skeletale ændringer/mindre anomalier. Der var ingen effekt på embryo -mortaliteten og ingen øget forekomst af malformationer. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) var 3600 mg/kg/dag for drægtige hunrotter (12 x MRHD (Maximum Recommended Human Dose) på basis af mg/m²) og 1200 mg/kg/dag for fostre.

Der blev udført fire embryo-føtale udviklingsstudier med doser på 200, 600, 800, 1200 og 1800 mg/kg/dag i kaniner. Dosisniveauet på 1800 mg/kg/dag inducerede markant maternel toksicitet samt et fald i fostervægt associeret med en øget forekomst af fostre med kardiovaskulære/skeletale anomalier. NOAEL var < 200 mg/kg/dag for hunnerne og 200 mg/kg/dag for fostrene (svarende til MRHD på basis af mg/m²).

Der blev udført et peri- og postnalt udviklingsstudie med levetiracetam-doser på 70, 350 og 1800 mg/kg/dag i rotter. NOAEL var \geq 1800 mg/kg/dag for F0-hunnerne samt for overlevelse, vækst og udvikling af F1-afkom indtil ophør af diegivning (6 x MRHD på basis af mg/m²).

Neonatale og juvenile dyrestudier med rotter og hunde demonstrerede, at der med doser op til 1800 mg/kg/dag (6-17 x MRHD på basis af mg/m²) ikke var uønskede virkninger på standardudvikling og modningsmålepunkter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Natriumcitrat
Citronsyremonohydrat
Metylparahydroxybenzoat (E 218)
Propylparahydroxybenzoat (E 216)
Ammoniumglycyrrhizat
Glycerol (E 422)
Maltitol, flydende (E 965)
Acesulfamkalium (E 950)
Drueessens
Vand, rensat

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.
Efter første åbning: 7 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale flaske for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

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

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

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

6.6 Regler for bortskaffelse

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bryssel
Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/146/027
EU/1/00/146/031
EU/1/00/146/032

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 29. september 2000
Dato for seneste fornyelse: 20. august 2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om Keppra findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs <http://www.ema.europa.eu> hjemmeside og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Keppra 100 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder 100 mg levetiracetam.

Hvert hætteglas på 5 ml indeholder 500 mg levetiracetam.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert hætteglas indeholder 19 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Klar, farveløs væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

Indikationen for Keppra er tillægsbehandling

- af voksne, unge og børn over 4 år med epilepsi med partielt udløste anfald med eller uden sekundær generalisering.
- af voksne og unge over 12 år med juvenil myoklon epilepsi med myoklone anfald.
- af voksne og unge over 12 år med idiopatisk generaliseret epilepsi med primært generaliserede tonisk-kloniske anfald.

Keppra-koncentrat er et alternativ til patienter, når oral administration midlertidigt ikke er mulig.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Behandling med Keppra kan indledes med enten intravenøs eller oral administration.

Overgang til eller fra oral til intravenøs anvendelse kan foretages direkte uden titrering. Den totale daglige dosis og antal indgivelser bør være de samme.

Partielt udløste anfald

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

Alle indikationer

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

Den initiale terapeutiske dosis er 500 mg to gange dagligt. Man kan starte med denne dosering fra den første behandlingsdag. Der kan imidlertid gives en lavere initialdosis på 250 mg to gange dagligt

baseret på lægens vurdering af anfaldsreduktion i forhold til potentielle bivirkninger. Dette kan øges til 500 mg to gange dagligt efter to uger.

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

Unge (12 til 17 år), som vejer under 50 kg, og børn over 4 år

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

Behandlingsvarighed

Der er ingen erfaring med intravenøs indgivelse af levetiracetam i mere end 4 dage.

Seponering

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

Særlige populationer

Ældre (65 år og derover)

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

Nedsat nyrefunktion

Den daglige dosis skal justeres individuelt i forhold til nyrefunktion.

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

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

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

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

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

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

- (1) En 750 mg støddosis anbefales på første behandlingsdag med levetiracetam.
 (2) Efter dialyse anbefales 250 mg til 500 mg som supplerende dosis.

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

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

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

ks= 0,55 hos børn under 13 år og hos unge kvinder; ks= 0,7 hos unge drenge

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

Nyrefunktion	Kreatininclearance (ml/min/1,73 m ²)	Dosis og hyppighed
		Børn over 4 år og unge som vejer under 50 kg
Normal	≥ 80	10 til 30 mg/kg (0,10 til 0,30 ml/kg) to gange dagligt
Let nedsat	50-79	10 til 20 mg/kg (0,10 til 0,20 ml/kg) to gange dagligt
Moderat nedsat	30-49	5 til 15 mg/kg (0,05 til 0,15 ml/kg) to gange dagligt
Svært nedsat	< 30	5 til 10 mg/kg (0,05 til 0,10 ml/kg) to gange dagligt
Patienter i slutstadiet af nyresygdom, som er i dialyse	--	10 til 20 mg/kg (0,10 til 0,20 ml/kg) en gang dagligt ⁽¹⁾⁽²⁾

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

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

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Hos patienter med svært nedsat leverfunktion kan kreatininclearance underestimere nyreinsufficiensen. Derfor anbefales en reduktion på 50 % af den daglige vedligeholdelsesdosis, når kreatininclearance er <60 ml/min/1,73 m².

Pædiatrisk population

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

Monoterapi

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

Der foreligger ingen data.

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

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

Tillægsbehandling til børn i alderen 4 til 11 år og unge (12 til 17 år), som vejer mindre end 50 kg

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

Afhængigt af klinisk respons og tolerabilitet kan dosis øges til højst 30 mg/kg to gange dagligt. Dosisændring bør ikke overskride en dosisøgning eller -reduktion på mere end 10 mg/kg to gange dagligt hver anden uge. Den laveste effektive dosis bør anvendes til alle indikationer.

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

Dosisanbefalinger til børn og unge:

Vægt	Initial dosis:	Maksimal dosis:
	10 mg/kg to gange dagligt	30 mg/kg to gange dagligt
15 kg ⁽¹⁾	150 mg to gange dagligt	450 mg to gange dagligt
20 kg ⁽¹⁾	200 mg to gange dagligt	600 mg to gange dagligt
25 kg	250 mg to gange dagligt	750 mg to gange dagligt
Fra 50 kg ⁽²⁾	500 mg to gange dagligt	1500 mg to gange dagligt

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

⁽²⁾ Dosis til børn og unge, som vejer 50 kg eller mere, er den samme som til voksne.

Tillægsbehandling til spædbørn og børn under 4 år

Sikkerhed og virkning af Keppra-koncentrat til infusionsvæske, opløsning hos spædbørn og børn under 4 år er ikke fastslået.

Aktuelt foreliggende data er beskrevet under pkt. 4.8, 5.1, og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefaling vedrørende dosering.

Administration

Keppra-koncentrat er kun til intravenøs anvendelse, og den anbefalede dosis skal fortyndes i mindst 100 ml kompatibel opløsningsvæske og administreres intravenøst som en 15-minutters intravenøs infusion (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Nedsat nyrefunktion

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

Akut nyreskade

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

Blodtælling

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

Selv mord

Selv mord, selvmordsforsøg, selvmordstanker og -adfærd er rapporteret hos patienter i behandling med antiepileptika (inklusive levetiracetam). En metaanalyse af randomiserede, placebokontrollerede

studier med antiepileptika har vist en let øget risiko for selvmordstanker og -adfærd. Mekanismen bag denne risiko er ikke kendt.

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

Unormal og aggressiv adfærd

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

Forværring af krampeanfald

Som med andre typer af antiepileptika, kan levetiracetam i sjældne tilfælde forværre krampeanfaldshyppighed eller -sværhedsgrad. Denne paradoksale effekt blev overvejende rapporteret inden for den første måned efter påbegyndelse af behandling med levetiracetam eller dosisoptrapning, og var reversibel ved seponering af lægemidlet eller dosisreduktion. Patienterne bør rådes til at konsultere deres læge øjeblikkeligt i tilfælde af forværring af epilepsi.

Manglende virkning eller forværring af anfald er for eksempel blevet rapporteret hos patienter med epilepsi forbundet med mutationer i den spændingsstyrede natriumkanal alfa-subunit 8 (SCN8A).

Forlænget QT-interval på elektrokardiogram

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

Pædiatrisk population

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

Hjælpesoffer

Dette lægemiddel indeholder 2,5 mmol (57 mg) natrium pr. maksimale enkeltdosis (0,8 mmol (19 mg) pr. hætteglas). Dette skal der tages hensyn til hos patienter, som er på en kontrolleret natriumdiæt.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Antiepileptika

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

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

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

Probenecid

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

Methotrexat

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

Orale kontrceptiva og andre farmakokinetiske interaktioner

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

Alkohol

Der foreligger ingen data vedrørende interaktion mellem levetiracetam og alkohol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

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

Graviditet

En stor mængde data indsamlet efter markedsføring fra gravide kvinder, der har fået levetiracetam monoterapi (flere end 1800, hvoraf eksponeringen hos flere end 1500 forekom i løbet af 1. trimester) tyder ikke på en stigning i risikoen for alvorlige medfødte misdannelser. Der findes kun begrænset evidens på neuroudvikling hos børn udsat for Keppra monoterapi *in utero*. De nuværende epidemiologiske undersøgelser (med ca. 100 børn) tyder imidlertid ikke på øget risiko for neuroudviklingsmæssige forstyrrelser eller forsinkelser. Levetiracetam kan anvendes under graviditeten, hvis det efter omhyggelig vurdering anses for klinisk nødvendigt. I så fald anbefales den laveste effektive dosis.

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

Amning

Levetiracetam udskilles i human mælk. Amning anbefales derfor ikke. Hvis behandling med levetiracetam imidlertid er nødvendig under amning, skal fordele/risici ved behandlingen afvejes i forhold til fordele ved amning.

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger var nasofaryngitis, døsigthed, hovedpine, træthed og svimmelhed. Nedennævnte bivirkningsprofil er baseret på analyse af sammenfattede placebokontrollerede kliniske studier med alle indikationer med i alt 3416 patienter, der blev behandlet med levetiracetam. Disse data er suppleret med data fra brug af levetiracetam i tilsvarende åbne forlængede studier og erfaringer efter markedsføring. Sikkerhedsprofilen for levetiracetam er generelt den samme på tværs af aldersgrupper (voksne og pædiatriske patienter) og for alle godkendte epilepsi-indikationer. Da der var begrænset eksponering for intravenøst administreret Keppra og da de orale formuleringer og den intravenøse formulering er bioækvivalente, beror sikkerhedsinformationen for intravenøst Keppra på Keppra oral anvendelse.

Liste over bivirkninger i tabelform

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

<u>Systemorgan- klasse (MedDRA- terminologi)</u>	<u>Hyppighed</u>				
	<u>Meget almindelig</u>	<u>Almindelig</u>	<u>Ikke almindelig</u>	<u>Sjælden</u>	<u>Meget sjælden</u>
<u>Infektioner og parasitære sygdomme</u>	Nasofaryn- gitis			Infektion	
<u>Blod og lymfesystem</u>			Trombocytopeni, leukopeni	Pancytopeni, neutropeni, agranulocytose	
<u>Immunsystemet</u>				Medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), hyper- sensitivitet (inklusive angioødem og anafylaksi)	
<u>Metabolisme og ernæring</u>		Anoreksi	Vægttab, vægtstigning	Hyponatriæmi	

<u>Systemorgan- klasse (MedDRA- terminologi)</u>	<u>Hyppighed</u>				
	<u>Meget almindelig</u>	<u>Almindelig</u>	<u>Ikke almindelig</u>	<u>Sjælden</u>	<u>Meget sjælden</u>
<u>Psykiske forstyrrelser</u>		Depression, fjendtlighed/ aggression, angst, insomni, nervøsitet/ irritabilitet	Selvmodsforsøg, selvmordstanker, psykose, unormal adfærd, hallucinationer, vrede, konfusion, panikanfald, affektlabilitet/ humørsvingninger, agitation	Selv mord, personligheds- forstyrrelse, abnorm tankegang, delirium	Obsessiv- kompulsiv lidelse**
<u>Nervesystemet</u>	Døsighed, hovedpine	Konvulsioner, balance- forstyrrelser, svimmelhed, letargi, tremor	Amnesi, hukommelses- svækkelse, koordinations- forstyrrelser/ataksi, paræstesi, opmærksomheds- forstyrrelser	Koreoatetose, dyskinesi, hyperkinesi, gang- forstyrrelse, encefalopati, forværrede krampeanfald, neuroleptisk malignt syndrom*	
<u>Øjne</u>			Diplopi, sløret syn		
<u>Øre og labyrint</u>		Vertigo			
<u>Hjerte</u>				QT- forlængelse på elektro- kardiogram	
<u>Luftveje, thorax og mediastinum</u>		Hoste			
<u>Mave-tarm- kanalen</u>		Abdominal- smerter, diarré, dyspepsi, opkastning, kvalme		Pankreatitis	
<u>Lever og galdeveje</u>			Unormale leverfunktions- prøver	Lever- insufficiens, hepatitis	
<u>Nyrer og urinveje</u>				Akut nyreskade	
<u>Hud og subkutane væv</u>		Udslæt	Alopeci, eksem, pruritus	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens- Johnson syndrom, erythema multiforme	
<u>Knogler, led, muskler og bindevæv</u>			Muskelsvækkelse, myalgi	Rabdomyolyse og forhøjet indhold af kreatinkinase i blodet*	

<u>Systemorgan- klasse (MedDRA- terminologi)</u>	<u>Hyppighed</u>				
	<u>Meget almindelig</u>	<u>Almindelig</u>	<u>Ikke almindelig</u>	<u>Sjælden</u>	<u>Meget sjælden</u>
<u>Almene symptomer og reaktioner på administrations- stedet</u>		Asteni/træthed			
<u>Traumer, forgiftninger og behandlings- komplikationer</u>			Skader ved uheld		

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

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

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Risikoen for anoreksi er større, når levetiracetam administreres samtidigt med topiramet.
I flere tilfælde af alopeci blev der observeret en bedring af tilstanden, når levetiracetam blev seponeret.
Knoglemarvssuppression identificeres i nogle af tilfældene af pancytopeni.

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

Pædiatrisk population

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

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

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

Levetiracetams kognitive og neuropsykologiske effekt hos børn i alderen 4-16 år med partielt udløste anfald blev vurderet i et dobbeltblindt, placebokontrolleret pædiatrisk sikkerhedsstudie med non-inferiort design. Det blev konkluderet, at Keppra ikke adskilte sig (non-inferiort) fra placebo hvad

angår ændring i forhold til *baseline* i score opnået i "Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite"-testen i per protokol-populationen. Resultater relateret til adfærds- og følelsesmæssig funktion indikerede en forværring af aggressiv adfærd hos patienter behandlet med levetiracetam, vurderet på en standardiseret og systematisk måde ved brug af et valideret værktøj (CBLC – Achenbach Child Behavior Checklist). Deltagere, som fik levetiracetam i det langvarige, åbne opfølgingsstudie, oplevede imidlertid generelt ikke nogen forværring af deres adfærds- og følelsesmæssige funktion; navnlig var graden af aggressiv adfærd ikke forværret i forhold til *baseline*.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Symptomer

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

Behandling af overdosering

Der er ingen specifik antidot mod levetiracetam. Behandling af overdosering er symptomatisk og kan omfatte hæmodialyse. Effektiviteten ved dialyse -ekstraktion er 60 % for levetiracetam og 74 % for den primære metabolit.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

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

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamisk virkning

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

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

Klinisk virkning og sikkerhed

Tillægsbehandling af voksne, unge og børn over 4 år med epilepsi med partielt udløste anfald med eller uden sekundær generalisering

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

Pædiatrisk population

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

35 spædbørn under 1 år med partielt udløste anfald har været eksponeret i et placebokontrolleret klinisk studie, heraf var kun 13 yngre end 6 måneder.

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

Levetiracetams virkning som monoterapi blev påvist i et dobbeltblindt, ækvivalensstudie med parallelle grupper med carbamazepin-depottabletter (CR) hos 576 patienter over 16 år med ny eller nyligt diagnosticeret epilepsi. Patienterne skulle have uprovokerede partielle anfald eller have generaliserede tonisk-kloniske anfald. Patienterne blev randomiseret til carbamazepin CR 400-1200 mg/dag eller levetiracetam 1000-3000 mg/dag, varigheden af behandlingen var op til 121 uger afhængigt af respons.

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

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

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

Levetiracetams virkning hos patienter over 12 år med idiopatisk generaliseret epilepsi med myoklone anfald i forskellige syndromer blev påvist i et dobbeltblindt, placebokontrolleret studie med en behandlingsvarighed på 16 uger. De fleste af patienterne havde juvenil myoklon epilepsi. I dette studie var levetiracetam-dosis 3000 mg/dag fordelt på 2 doser.

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Den farmakokinetiske profil har været karakteriseret efter oral administration. En enkeltdosis på 1500 mg levetiracetam fortyndet i 100 ml af en kompatibel fortyndingsvæske og infunderet intravenøst i løbet af 15 minutter er bioækvivalent med 1500 mg levetiracetam indtaget oralt, givet som tre 500 mg tabletter.

Intravenøs administration af doser op til 4000 mg fortyndet i 100 ml 0,9 % natriumchlorid infunderet i løbet af 15 minutter og doser op til 2500 mg fortyndet i 100 ml 0,9 % natriumchlorid infunderet i løbet af 5 minutter blev evalueret. Farmakokinetik og sikkerhedsprofiler identificerede ingen sikkerhedsproblemer.

Levetiracetam er en højt opløselig og permeabel substans. Den farmakokinetiske profil er lineær med lille intra- og inter-individuel variation. Der ses ikke ændringer i clearance efter gentagen dosering. Levetiracetams tidsafhængige farmakokinetiske profil blev også bekræftet efter 1500 mg intravenøs infusion i 4 dage med dosering 2 gange dagligt.

Der er ikke tegn på nogen relevante variationer med hensyn til køn, race eller cirkadian rytme. Den farmakokinetiske profil er sammenlignelig hos raske forsøgspersoner og hos patienter med epilepsi.

Voksne og unge

Fordeling

Maksimal plasmakoncentration (C_{max}) observeret hos 17 forsøgspersoner efter en intravenøs enkeltdosis på 1500 mg infunderet i løbet af 15 minutter var $51 \pm 19 \mu\text{g/ml}$ (aritmetisk middelværdi \pm standardafvigelse).

Der foreligger ingen data vedrørende vævsfordeling hos mennesker.

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

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

Biotransformation

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

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

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

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

In vitro-studier viste, at levetiracetam og dets primære metabolit ikke hæmmer de vigtigste human lever cytochrom P₄₅₀ isoformer (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 1A2), glucuronyltransferase (UGT1A1 og UGT1A6) og epoxid hydroxylase aktiviteter. Desuden påvirker levetiracetam ikke *in vitro* -glukuronidering af valproatsyre.

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

Elimination

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

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

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

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

Ældre

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

Nedsat nyrefunktion

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

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

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

Nedsat leverfunktion

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

Pædiatrisk population

Børn (4 til 12 år)

Farmakokinetikken hos pædiatriske patienter er ikke undersøgt efter intravenøs administration. Baseret på levetiracetams farmakokinetiske egenskaber er farmakokinetikken hos voksne efter intravenøs administration og farmakokinetikken hos børn efter oral administration tyder imidlertid på, at eksponeringen for levetiracetam (AUC) er den samme hos pædiatriske patienter fra 4 til 12 år efter intravenøs og oral administration.

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

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet og karcinogenicitet. Leverændringer er ikke observeret i kliniske studier, men er set hos rotter og i mindre udstrækning hos mus ved eksponeringsniveauer, der svarer til eksponeringsniveauet hos mennesker. Leverændringerne er af mulig klinisk relevans og tyder på et adaptivt respons såsom vægtstigning, centrilobulær hypertrofi, fedtinfiltration og forhøjede leverenzymmer i plasma.

Der blev ikke observeret bivirkninger på fertilitet eller reproduktionsevne hos han- og hunrotter ved doser på op til 1800 mg/kg/dag (6 x MRHD på basis af mg/m²) i forældre og F1-afkom.

Der blev udført to embryo-føtale udviklingsstudier med 400, 1200 og 3600 mg/kg/dag i rotter. Kun i ét af de to embryo-føtale udviklingsstudier med 3600 mg/kg/dag var der et lille fald i fostervægt forbundet med en marginal forøgelse af skeletale ændringer/mindre anomalier. Der var ingen effekt på embryo -mortaliteten og ingen øget forekomst af malformationer. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) var 3600 mg/kg/dag for drægtige hunrotter (12 x MRHD (Maximum Recommended Human Dose) på basis af mg/m²) og 1200 mg/kg/dag for fostre.

Der blev udført fire embryo-føtale udviklingsstudier med doser på 200, 600, 800, 1200 og 1800 mg/kg/dag i kaniner. Dosisniveauet på 1800 mg/kg/dag inducerede markant maternel toksicitet samt et fald i fostervægt associeret med en øget forekomst af fostre med kardiovaskulære/skeletale anomalier. NOAEL var < 200 mg/kg/dag for hunnerne og 200 mg/kg/dag for fostrene (svarende til MRHD på basis af mg/m²).

Der blev udført et peri- og postnatalt udviklingsstudie med levetiracetam-doser på 70, 350 og 1800 mg/kg/dag i rotter. NOAEL var ≥ 1800 mg/kg/dag for F0-hunnerne samt for overlevelse, vækst og udvikling af F1-afkom indtil ophør af diegivning (6 x MRHD på basis af mg/m²).

Neonatale og juvenile dyrestudier med rotter og hunde demonstrerede, at der med doser op til 1800 mg/kg/dag (6-17 x MRHD på basis af mg/m²) ikke var uønskede virkninger på standardudvikling og modningsmålepunkter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Natriumacetat

Eddikesyre, koncentreret
Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligneligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt, bør præparatet anvendes umiddelbart efter fortynding. Hvis det ikke anvendes umiddelbart, er opbevaringstid og opbevaringsbetingelser før anvendelse brugerens eget ansvar og vil normalt ikke være mere end 24 timer ved 2-8 °C, medmindre fortyndingen er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Ingen særlige forholdsregler for opbevaring. For opbevaringsforhold for det fortyndede lægemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

5 ml hætteglas (type I) lukket med en grå brombutyl-gummiprop uden overfladebehandling og forseget med en afrivelig hætte af aluminium/propylen.

Hver pakning indeholder 10 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Se Tabel 1 for den anbefalede fremstilling og administration af Keppra-koncentrat til infusionsvæske, opløsning, for at opnå en samlet daglig dosis på 500 mg, 1000 mg, 2000 mg eller 3000 mg fordelt på to doser.

Tabel 1. Fremstilling og administration af Keppra-koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Dosis	Udtrækningsvolumen	Volumen af fortyndingsvæske	Infusions-tid	Antal indgivelser dagligt	Samlet daglig dosis
250 mg	2,5 ml (halvdelen af et 5 ml hætteglas)	100 ml	15 minutter	2 gange dagligt	500 mg/dag
500 mg	5 ml (et 5 ml hætteglas)	100 ml	15 minutter	2 gange dagligt	1000 mg/dag
1000 mg	10 ml (to 5 ml hætteglas)	100 ml	15 minutter	2 gange dagligt	2000 mg/dag
1500 mg	15 ml (tre 5 ml hætteglas)	100 ml	15 minutter	2 gange dagligt	3000 mg/dag

Lægemidlet er kun til enkeltdosisbrug, ubrugt opløsning skal destrueres.

Keppra-koncentrat til infusionsvæske, opløsning, er fundet fysisk kompatibelt og kemisk stabilt i mindst 24 timer, når det blandes med følgende fortyndere og opbevares i PVC beholdere ved kontrolleret stuetemperatur på 15-25 °C.

Fortyndere:

- Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning

- Ringer lactat injektionsvæske, opløsning
- Glucose, 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning

Præparater med uklarhed og misfarvning bør ikke anvendes.

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bryssel
Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/146/033

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 29. september 2000

Dato for seneste fornyelse: 20. august 2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om Keppra findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs <http://www.ema.europa.eu> hjemmeside og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

BILAG II

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

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

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Filmovertrukne tabletter

UCB Pharma SA Chemin du Foriest B-1420 Braine-l'Alleud Belgien	eller	Aesica Pharmaceuticals S.r.l. Via Praglia, 15 I-10044 Pianezza Italien
---	-------	---

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

UCB Pharma SA Chemin du Foriest B-1420 Braine-l'Alleud Belgien	eller	Aesica Pharmaceuticals S.r.l. Via Praglia, 15 I-10044 Pianezza Italien
---	-------	---

Oral opløsning

NextPharma SAS 17, Route de Meulan F-78520 Limay Frankrig	eller	UCB Pharma SA Chemin du Foriest B-1420 Braine-l'Alleud Belgien
--	-------	---

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

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

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

• Risikostyringsplan (RMP)

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske med 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x 1)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Keppra 250 mg filmovertrukne tabletter
Levetiracetam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 250 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bryssel
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/146/001 20 *tablets*
EU/1/00/146/002 30 *tablets*
EU/1/00/146/003 50 *tablets*
EU/1/00/146/004 60 *tablets*
EU/1/00/146/005 100 *tablets*
EU/1/00/146/034 100 x 1 *tablets*

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

kepra 250 mg
Fritaget fra krav om brailleskrift 100 x 1 *tablets*

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske med 200 (2 x 100) indeholder blå boks

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kepra 250 mg filmovertrukne tabletter
Levetiracetam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 250 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 200 (2 pakninger a 100) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bryssel
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/146/029 200 tabletter (2 pakninger a 100)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

keppra 250 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Indre pakning der indeholder 100 tabletter til æske med 200 (2 x 100) tabletter uden blå boks

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kepra 250 mg filmovertrukne tabletter
Levetiracetam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 250 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

100 filmovertrukne tabletter
Del af en multipakning, sælges ikke separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bryssel
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

keppra 250 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Aluminium/PVC blister

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kepra 250 mg filmovertrukne tabletter
Levetiracetam

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

UCB logo.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske med 10, 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x 1), 120

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Keppra 500 mg filmovertrukne tabletter
Levetiracetam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 500 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bryssel
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/146/006 10 *tabletter*
EU/1/00/146/007 20 *tabletter*
EU/1/00/146/008 30 *tabletter*
EU/1/00/146/009 50 *tabletter*
EU/1/00/146/010 60 *tabletter*
EU/1/00/146/011 100 *tabletter*
EU/1/00/146/012 120 *tabletter*
EU/1/00/146/035 100 x 1 *tabletter*

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

keppra 500 mg
Fritaget fra krav om brailleskrift 100 x 1 *tabletter*

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske med 200 (2 x 100) med blå boks

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Keppra 500 mg filmovertrukne tabletter
Levetiracetam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 500 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 200 (2 pakninger a 100) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bryssel
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/146/013 200 tabletter (2 pakker a 100)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

keppra 500 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Indre pakning der indeholder 100 tabletter til æske med 200 (2 x 100) tabletter uden blå boks

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Keppra 500 mg filmovertrukne tabletter
Levetiracetam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 500 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

100 filmovertrukne tabletter
Del af en multipakning, sælges ikke separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATION(S)VEJ(E)

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bryssel
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

keppra 500 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Aluminium/PVC blister

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Keppra 500 mg filmovertrukne tabletter
Levetiracetam

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

UCB logo.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske med 20, 30, 50, 60, 80, 100, 100 (100 x 1)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kepra 750 mg filmovertrukne tabletter
Levetiracetam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 750 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder sunset yellow (E 110). Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

20 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
50 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter
80 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter
100 x 1 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bryssel
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/146/014 20 *tabletter*
EU/1/00/146/015 30 *tabletter*
EU/1/00/146/016 50 *tabletter*
EU/1/00/146/017 60 *tabletter*
EU/1/00/146/018 80 *tabletter*
EU/1/00/146/019 100 *tabletter*
EU/1/00/146/036 100 x 1 *tabletter*

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

keppra 750 mg
Fritaget fra krav om brailleskrift 100 x 1 *tabletter*

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske med 200 (2 x 100) med blå boks

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kepra 750 mg filmovertrukne tabletter
Levetiracetam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 750 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder sunset yellow (E 110). Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 200 (2 pakninger a 100) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bryssel
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/146/028 200 tabletter (2 pakker a 100)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

keppra 750 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Indre pakning der indeholder 100 tabletter til æske med 200 (2 x 100) tabletter uden blå boks

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kepra 750 mg filmovertrukne tabletter
Levetiracetam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 750 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder sunset yellow (E 110). Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 filmovertrukne tabletter
Del af en multipakning, sælges ikke separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bryssel
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

keppra 750 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Aluminium/PVC blister

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kepra 750 mg filmovertrukne tabletter
Levetiracetam

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

UCB logo.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske med 10, 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x 1)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kepra 1000 mg filmovertrukne tabletter
Levetiracetam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 1000 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bryssel
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/146/020 10 tabletter
EU/1/00/146/021 20 tabletter
EU/1/00/146/022 30 tabletter
EU/1/00/146/023 50 tabletter
EU/1/00/146/024 60 tabletter
EU/1/00/146/025 100 tabletter
EU/1/00/146/037 100 x 1 tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

keppra 1000 mg
Fritaget fra krav om brailleskrift 100 x 1 tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske med 200 (2 x 100) med blå boks

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kepra 1000 mg filmovertrukne tabletter
Levetiracetam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 1000 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 200 (2 pakninger a 100) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bryssel
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/146/026 200 tabletter (2 pakker a 100)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

keppra 1000 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Indre pakning der indeholder 100 tabletter til æske med 200 (2 x 100) tabletter uden blå boks

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kepra 1000 mg filmovertrukne tabletter
Levetiracetam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 1000 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

100 filmovertrukne tabletter
Del af en multipakning, sælges ikke separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bryssel
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

keppra 1000 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Aluminium/PVC blister

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kepra 1000 mg filmovertrukne tabletter
Levetiracetam

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

UCB logo.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

300 ml glasflaske

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kepra 100 mg/ml oral opløsning
Levetiracetam
Til voksne og børn fra 4 år.

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder 100 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder E 216, E 218 og flydende maltitol.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

300 ml oral opløsning.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Brug kun 10 ml sprøjten, som ligger i pakningen.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Skal anvendes inden for 7 måneder efter første åbning af flasken.
Dato for første åbning *kun for den ydre emballage*

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale flaske for at beskytte mod lys.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bryssel
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/146/027

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

keppra 100 mg/ml *kun for den ydre emballage*

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

150 ml glasflaske

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kepra 100 mg/ml oral opløsning
Levetiracetam
Til børn fra 6 måneder til under 4 år.

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder 100 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder E 216, E 218 og flydende maltitol.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

150 ml oral opløsning.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Brug kun 3 ml sprøjten, som ligger i pakningen.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Skal anvendes inden for 7 måneder efter første åbning af flasken.
Dato for første åbning *kun for den ydre emballage*

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale flaske for at beskytte mod lys.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bryssel
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/146/031

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

keppra 100 mg/ml *kun for den ydre emballage*

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

150 ml glasflaske

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Keppra 100 mg/ml oral opløsning
Levetiracetam
Til børn fra 1 måned til under 6 måneder.

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder 100 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder E 216, E 218 og flydende maltitol.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

150 ml oral opløsning.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Brug kun 1 ml sprøjten, som ligger i pakningen.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Skal anvendes inden for 7 måneder efter første åbning af flasken.
Dato for første åbning *kun for den ydre emballage*

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod lys.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bryssel
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/146/032

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

keppra 100 mg/ml *kun for den ydre emballage*

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske med 10 hætteglas

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Keppra 100 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Levetiracetam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 500 mg levetiracetam/5 ml.
Hver ml indeholder 100 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Andre indholdsstoffer er natriumacetat, koncentreret eddikesyre, natriumchlorid, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

500 mg/5 ml

10 hætteglas med koncentrat til infusionsvæske, opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

EXP
Bruges straks efter fortynding.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bryssel
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/146/033 (*prop uden overfladebehandling*)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Hætteglas med 5 ml

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kepra 100 mg/ml sterilt koncentrat
Levetiracetam
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP
Bruges straks efter fortynding.

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

500 mg/5 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Keppra 250 mg filmovertrukne tabletter
Keppra 500 mg filmovertrukne tabletter
Keppra 750 mg filmovertrukne tabletter
Keppra 1000 mg filmovertrukne tabletter
Levetiracetam

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

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

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

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

Keppra anvendes:

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

2. Det skal De vide, før De begynder at tage Keppra

Tag ikke Keppra

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

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før De tager Keppra

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

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

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

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

Børn og unge

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

Brug af anden medicin sammen med Keppra

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

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

Graviditet og amning

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

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

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

Det anbefales ikke at amme under behandlingen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

Keppra 750 mg filmovertrukne tabletter indeholder sunset yellow FCF (E110)

Sunset yellow FCF (E 110) er et farvestof, som kan give allergiske reaktioner.

3. Sådan skal De tage Keppra

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

Tag det antal tabletter, som lægen har ordineret.

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

Tillægsbehandling og monoterapi (fra 16 år)

- **Voksne (≥18 år) og unge (12 til 17 år), som vejer 50 kg eller mere:**
Den anbefalede dosis er mellem 1000 mg og 3000 mg dagligt.
Når De begynder at tage Keppra, vil Deres læge ordinere en **lavere dosis** i 2 uger, før De får den laveste daglige dosis.
Eksempel: Hvis Deres daglige dosis er bestemt til at være 1000 mg, er Deres lavere startdosis 1 tablet på 250 mg om morgenen og 1 tablet på 250 mg om aftenen, og dosis vil blive gradvist forhøjet, så den når 1000 mg dagligt efter 2 uger.
- **Unge (12 til 17 år), der vejer 50 kg eller mindre:**
Deres læge vil ordinere den mest passende lægemiddelform af Keppra i henhold til vægt og dosis.
- **Dosis til spædbørn (1 måned til 23 måneder) og børn (2 til 11 år), som vejer under 50 kg:**
Deres læge vil ordinere den mest hensigtsmæssige lægemiddelform af Keppra afhængigt af alder, vægt og dosis.

Keppra 100 mg/ml oral opløsning er den bedst egnede lægemiddelformulering til spædbørn og børn under 6 år og til børn og unge (fra 6 til 17 år), som vejer mindre end 50 kg, og hvor tabletter ikke muliggøre nøjagtig dosis.

Indtagelsesmåde

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

Behandlingsvarighed

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

Hvis De har taget for mange Keppra

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

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

Hvis De har glemt at tage Keppra

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

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

Hvis De holder op med at tage Keppra

Ved ophør af behandling skal Keppra nedtrappes gradvist for at undgå en forøgelse af anfald. Hvis lægen beslutter at stoppe Deres behandling med Keppra, vil han/hun instruere Dem i, hvordan De gradvist skalophøre med at tage Keppra.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt omgående lægen eller skadestuen, hvis De oplever:

- svaghed, føler Dem ør i hovedet eller svimmel, eller har vejrtrækningsbesvær, da disse symptomer kan være tegn på en alvorlig allergisk (anafylaktisk) reaktion
- hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg (Quinckes ødem)
- influenzalignende symptomer og udslæt i ansigtet, som efterfølges af udbredt udslæt med feber, forhøjede leverenzymniveauer i blodprøver og et forhøjet antal af en bestemt type hvide blodlegemer (eosinofili) og forstørrede lymfekirtler (lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske reaktioner [DRESS])
- symptomer, såsom nedsat urinmængde, træthed, kvalme, opkastning, forvirring og hævelse af benene, anklerne eller fødderne, da disse kan være tegn på pludseligt nedsat nyrefunktion
- et hududslæt, der kan danne blærer, og som ligner små skydeskiver (mørk plet i midten omgivet af et blegere område, med en mørk ring om kanten) (*erythema multiforme*)
- et udbredt udslæt med blærer og skællende hud, især omkring munden, næsen, øjnene og kønsorganerne (*Stevens-Johnson syndrom*)
- et mere alvorligt udslæt, der forårsager afskalning af huden på mere end 30 % af kropsoverfladen (*toksisk epidermal nekrolyse*)
- tegn på alvorlige mentale forandringer, eller hvis nogen omkring Dem bemærker tegn på forvirring, somnolens (døsighed), amnesi (hukommelsestab), hukommelsessvækkelse (glemsomhed), unormal adfærd, eller andre neurologiske tegn, herunder ufrivillige eller ukontrollerede bevægelser. Disse symptomer kan være tegn på hjernepåvirkning (*encefalopati*).

De oftest rapporterede bivirkninger er snue, døsighed, hovedpine, træthed og svimmelhed. I begyndelsen af behandlingen eller i forbindelse med dosisøgning kan nogle af bivirkningerne såsom søvnighed, træthed og svimmelhed være mere almindelige. Disse bivirkninger vil imidlertid normalt mindskes efterhånden.

Meget almindelig: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter

- snue;
- døsighed, hovedpine.

Almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter

- appetitløshed;
- depression, fjendtlighed eller aggression, angst, søvnløshed, nervøsitet eller irritabilitet;
- kramper, problemer med at holde balancen, svimmelhed (følelse af usikker gang), letargi (mangel på energi og entusiasme), tremor (ufrivillig rysten);
- vertigo (følelse af at snurre rundt);
- hoste;
- mavesmerter, diarré, dyspepsi (fordøjelsesbesvær), opkastning, kvalme;
- udslæt;
- kraftsløshed og svaghed/træthed.

Ikke almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter

- nedsat antal blodplader og hvide blodlegemer;
- vægttab, vægtstigning;
- selvmordsforsøg og selvmordstanker, mental ubalance, unormal adfærd, hallucinationer, vrede, forvirring, panikanfald, følelsesmæssig ustabilitet/humørsvingninger, rastløs uro;
- amnesi (hukommelsestab), hukommelsessvækkelse (glemsomhed), koordinationsbesvær, paræstesi (prikkende, snurrende fornemmelser eller følelsesløshed i huden), opmærksomhedsforstyrrelser (koncentrationsbesvær);
- dobbeltsyn, sløret syn;

- forhøjede/unnormale værdier i leverfunktionsprøver;
- hårtab, eksem, kløe;
- muskelsvaghed, muskelsmerter;
- skader ved uheld.

Sjældnen: kan forekomme hos op til 1 ud af 1000 patienter

- infektion;
- nedsat antal af alle typer blodlegemer;
- alvorlige allergiske reaktioner (DRESS, anafylaktisk reaktion (alvorlig og vigtig allergisk reaktion), Quinckes ødem (hævelse af ansigt, læber, tunge og svælg));
- nedsat natriumindhold i blodet;
- selvmord, personlighedsforstyrrelser (adfærdsproblemer), unormal tankevirksomhed (langsom tankegang, koncentrationsbesvær);
- delirium (uklarhed, forvirring og desorientering);
- encefalopati (se underafsnittet ”Kontakt omgående lægen” for en detaljeret beskrivelse af symptomer);
- krampeanfald kan forværres eller forekomme hyppigere;
- ukontrollerede muskelspasmer med indvirkning på hovedet, kroppen samt arme og ben; vanskelighed med at kontrollere kroppens bevægelser, ufrivillige bevægelser;
- ændring af hjerterytmen (elektrokardiogram);
- betændelse i bugspytkirtlen;
- leversvigt, leverbetændelse;
- pludseligt nedsat nyrefunktion;
- hududslæt, der kan danne blærer, og som ligner små skydeskiver (mørk plet i midten omgivet af et blegere område, med en mørk ring om kanten) (*erythema multiforme*), et udbredt udslæt med blærer og skællende hud, især omkring munden, næsen, øjnene og kønsorganerne (*Stevens-Johnson syndrom*) eller en mere alvorlig form, der forårsager afskalning af huden på mere end 30 % af kropsoverfladen (*toksisk epidermal nekrolyse*);
- rhabdomyolyse (nedbrydning af muskelvæv) og forbundet med forhøjet indhold af kreatinkinase i blodet. Forekomsten er betydeligt højere hos patienter af japansk afstamning i forhold til patienter af ikke-japansk afstamning;
- halten eller gangbesvær;
- kombination af feber, muskelstivhed, ustabil blodtryk og puls, forvirring, lavt bevidsthedsniveau (kan være tegn på en lidelse kaldet *neuroleptisk malignt syndrom*). Forekomsten er betydeligt højere hos patienter af japansk afstamning i forhold til patienter af ikke-japansk afstamning.

Meget sjældnen: kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 patienter

- gentagne uønskede tanker eller fornemmelser eller trang til at gøre noget igen og igen (obsessiv-kompulsiv lidelse).

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisterkortet efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Keppra indeholder:

- Aktivt stof: levetiracetam.

En Keppra 250 mg tablet indeholder 250 mg levetiracetam.

En Keppra 500 mg tablet indeholder 500 mg levetiracetam.

En Keppra 750 mg tablet indeholder 750 mg levetiracetam.

En Keppra 1000 mg tablet indeholder 1000 mg levetiracetam.

- Øvrige indholdsstoffer:

Tabletkerne: Croscarmellosematrium, macrogol 6000, kolloid vandfri silica, magnesiumstearat.

Filmovertræk: Delvist hydrolyseret polyvinylalkohol, titandioxid (E 171), macrogol 3350, talcum, farvestoffer*.

* Farvestoffer:

250 mg tablet: indigotin I (E 132)

500 mg tablet: gul jernoxid (E 172)

750 mg tablet: sunset yellow FCF aluminium lake (E 110), rød jernoxid (E 172).

Udseende og pakningsstørrelser

Keppra 250 mg filmovertrukne tabletter er blå, 13 mm aflange, med delekærv og præget med koden "ucb" og "250" på den ene side.

Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

Keppra 500 mg filmovertrukne tabletter er gule, 16 mm aflange, med delekærv og præget med koden "ucb" og "500" på den ene side.

Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

Keppra 750 mg filmovertrukne tabletter er orange, 18 mm aflange, med delekærv og præget med koden "ucb" og "750" på den ene side.

Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

Keppra 1000 mg filmovertrukne tabletter er hvide, 19 mm aflange, med delekærv og præget med koden "ucb" og "1000" på den ene side.

Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

Keppra tabletter er pakket i blisterpakninger og udleveres i papæsker indeholdende:

- 250 mg: 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100 filmovertrukne tabletter og multipakning indeholdende 200 (2 pakninger med 100) filmovertrukne tabletter
- 500 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100, 120 filmovertrukne tabletter og multipakning indeholdende 200 (2 pakninger med 100) filmovertrukne tabletter
- 750 mg: 20, 30, 50, 60, 80, 100 x 1, 100 filmovertrukne tabletter og multipakning indeholdende 200 (2 pakninger med 100) filmovertrukne tabletter

- 1000 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100 filmovertrukne tabletter og multipakning indeholdende 200 (2 pakninger med 100) filmovertrukne tabletter

Pakningen med 100 x 1 tabletter fås i perforeret enkelt dosis aluminium/PVC-blisterkort. Alle andre pakninger fås med standard aluminium/PVC-blisterkort.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Bryssel, Belgien.

Fremstiller

UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgien eller
Aesica Pharmaceuticals S.r.l, Via Praglia, 15, I-10044 Pianezza, Italien

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV
Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: +358 9 2514 4231 (Suomija)

България

Ю СИ БИ
България ЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Česká republika

UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Magyarország

UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Malta

Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Deutschland

UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: +358 9 2514 4231 (Soome)

Norge

UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 291 80 00

España

UCB Pharma, S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 696 99 20

France

UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda.
Tel: + 351 / 21 302 5300

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

Vistor hf.
Tel: + 354 535 7000

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: +358 9 2514 4231 (Somija)

România

UCB Pharma România S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: +358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

United Kingdom (Northern Ireland)

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Denne indlægsseddel blev senest ændret {}

Andre informationskilder

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/> <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

Indlægsseddel: Information til patienten

Keppra 100 mg/ml oral opløsning

Levetiracetam

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De eller Deres barn begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere De vil vide.
- Lægen har ordineret Keppra til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Keppra.
3. Sådan skal De tage Keppra
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Levetiracetam er et lægemiddel mod epilepsi (et lægemiddel, som anvendes til behandling af epileptiske anfald).

Keppra anvendes:

- som monoterapi (eneste lægemiddel) hos voksne og unge over 16 år med nydiagnosticeret epilepsi til behandling af en bestemt type epilepsi. Epilepsi er en tilstand, hvor patienter har gentagne anfald. Levetiracetam anvendes til den type epilepsi, hvor anfaldene til at begynde med kun påvirker en side af hjernen, men kan efterfølgende udvide sig til større områder i begge sider af hjernen (partielt udløste anfald med eller uden sekundær generalisering). De har fået levetiracetam af Deres læge for at nedbringe antallet af anfald.
- som tillæg til andre lægemidler mod epilepsi til behandling af:
 - partielt udløste anfald med eller uden generalisering hos voksne, unge, børn og spædbørn, der er over 1 måned gamle
 - myoklone anfald (korte, chok-lignende ryk i en muskel eller i en gruppe af muskler) hos voksne og unge over 12 år med juvenil myoklon epilepsi
 - primært generaliserede tonisk-kloniske anfald (større anfald inklusiv bevidstløshed) hos voksne og unge over 12 år med idiopatisk generaliseret epilepsi (den type epilepsi, som menes at være genetisk forårsaget).

2. Det skal De vide, før De begynder at tage Keppra

Tag ikke Keppra

- Hvis De er allergisk over for levetiracetam, pyrrolidonderivater eller et af de øvrige indholdsstoffer i Keppra (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før De tager Keppra

- Hvis De lider af nyreproblemer. Følg lægens instruktioner. Han/hun kan afgøre, om Deres dosis skal justeres.

- Hvis De bemærker en stagnation i væksten eller uventet pubertetsudvikling hos Deres barn, så kontakt Deres læge.
- En lille andel af de personer, der bliver behandlet med epilepsimedicin, som for eksempel Keppra, har haft selvmordstanker eller tanker om at gøre skade på sig selv. Hvis De har symptomer på depression og/eller selvmordstanker, så kontakt Deres læge.
- Hvis De eller nogen i Deres familie har eller tidligere har haft uregelmæssig hjerterytme (synlig på et elektrokardiogram), eller hvis De har en sygdom og/eller får en behandling, der gør, at De er tilbøjelig til at få uregelmæssig hjerterytme eller forstyrrelser i saltbalancen.

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis en af følgende bivirkninger bliver alvorlig eller varer længere end et par dage:

- Unormale tanker, følelse af irritation eller mere aggressive reaktioner end normalt, eller hvis De eller Deres familie og venner bemærker væsentlige humør- eller adfærdændringer hos Dem.
- Forværring af epilepsi:
Deres krampeanfald kan i sjældne tilfælde blive værre eller forekomme hyppigere, hovedsageligt i den første måned efter behandlingsstart eller dosisoptræning.
Ved en meget sjælden form for tidligt debuterende epilepsi (epilepsi forbundet med SCN8A-mutationer), der forårsager flere typer anfald og tab af færdigheder, kan De muligvis bemærke, at anfaldene stadig forekommer eller bliver værre under Deres behandling.

Hvis De oplever et eller flere af disse nye symptomer, mens De tager Keppra, skal De søge læge så hurtigt som muligt.

Børn og unge

- Keppra, som eneste lægemiddel (monoterapi), er ikke indiceret til børn og unge under 16 år.

Brug af anden medicin sammen med Keppra

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager anden medicin, har gjort det for nylig eller planlægger at tage anden medicin.

Tag ikke macrogol (et lægemiddel, som anvendes som afføringsmiddel) en time før og en time efter levetiracetam, da dette kan medføre tab af levetiracetams virkning.

Graviditet og amning

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge til råds, før De tager dette lægemiddel. Levetiracetam må kun anvendes under graviditeten, hvis Deres læge efter omhyggelig vurdering mener, at det er nødvendigt.

De bør ikke standse med behandlingen uden aftale med Deres læge.

Risiko for medfødte misdannelser hos Deres ufødte barn kan ikke udelukkes helt.

Det anbefales ikke at amme under behandlingen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Keppra kan påvirke Deres evne til at køre bil, motorcykel, cykle eller betjene værktøj og maskiner, da det kan give dødsghed. Dette er mere sandsynligt i begyndelsen af behandlingen eller efter forøgelse af dosis. De må ikke køre bil, motorcykel, cykle eller anvende maskiner, før De er helt sikker på, at Deres evne til at udføre sådanne aktiviteter ikke er påvirket.

Keppra indeholder methylparahydroxybenzoat, propylparahydroxybenzoat og maltitol

Keppra oral opløsning indeholder methylparahydroxybenzoat (E 218) og propylparahydroxybenzoat (E 216), som kan medføre allergiske reaktioner (muligvis forsinket).

Keppra oral opløsning indeholder også flydende maltitol (E 965). Kontakt lægen, før De tager denne medicin, hvis lægen har fortalt Dem, at De ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal De tage Keppra

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Keppra skal tages to gange dagligt, én gang om morgenen og én gang om aftenen, på omtrent samme tidspunkt hver dag.

Tag altid Keppra nøjagtigt efter lægens anvisning.

Monoterapi (fra 16 år)

Voksne (≥18 år) og unge (fra 16 år):

Udtag den korrekte dosis ved at anvende den 10 ml sprøjte, som er vedlagt i pakningen, og som er beregnet til patienter fra 4 år og opefter.

Den anbefalede dosis af Keppra skal tages 2 gange dagligt fordelt på 2 lige store doser. Hver enkelt dosis skal være på mellem 5 ml (500 mg) og 15 ml (1500 mg). Når De begynder at tage Keppra, vil Deres læge ordinere en **lavere dosis** i 2 uger, før De får den laveste daglige dosis.

Tillægsbehandling

Dosis til voksne og unge (12 til 17 år):

Udtag den korrekte dosis ved at anvende den 10 ml sprøjte, som er vedlagt i pakningen, og som er beregnet til patienter fra 4 år og opefter.

Den anbefalede dosis af Keppra skal tages 2 gange dagligt fordelt på 2 lige store doser. Hver enkelt dosis skal være på mellem 5 ml (500 mg) og 15 ml (1500 mg).

Dosis til børn fra 6 måneder og opefter:

Deres læge vil ordinere den mest hensigtsmæssige lægemiddelform af Keppra afhængigt af alder, vægt og dosis.

Til børn fra 6 måneder til under 4 år skal den korrekte dosis udtages ved brug af den **3 ml** sprøjte, som er vedlagt i pakningen.

Til børn fra 4 år og opefter skal den korrekte dosis udtages ved brug af den **10 ml** sprøjte, som er vedlagt i pakningen.

Den anbefalede dosis af Keppra skal tages 2 gange dagligt fordelt på 2 lige store doser. Hver enkelt dosis skal være på mellem 0,1 ml (10 mg) og 0,3 ml (30 mg) pr. kg legemsvægt (se eksempler på dosis i tabellen nedenfor).

Dosis til børn fra 6 måneder og opefter:

Vægt	Initial dosis: 0,1 ml/kg to gange dagligt	Maksimal dosis: 0,3 ml/kg to gange dagligt
6 kg	0,6 ml to gange dagligt	1,8 ml to gange dagligt
8 kg	0,8 ml to gange dagligt	2,4 ml to gange dagligt
10 kg	1 ml to gange dagligt	3 ml to gange dagligt
15 kg	1,5 ml to gange dagligt	4,5 ml to gange dagligt
20 kg	2 ml to gange dagligt	6 ml to gange dagligt
25 kg	2,5 ml to gange dagligt	7,5 ml to gange dagligt
Fra 50 kg	5 ml to gange dagligt	15 ml to gange dagligt

Dosis til spædbørn (1 måned til under 6 måneder):

Til spædbørn fra 1 måned til under 6 måneder skal den korrekte dosis udtages ved brug af den **1 ml** sprøjte, som er vedlagt i pakningen.

Den anbefalede dosis af Keppra skal tages 2 gange dagligt fordelt på 2 lige store doser. Hver enkelt dosis skal være på mellem 0,07 ml (7 mg) og 0,21 ml (21 mg) pr. kg legemsvægt (se eksempler på dosis i tabellen nedenfor).

Dosis til spædbørn (1 måned til under 6 måneder):

Vægt	Initial dosis: 0,07 ml/kg to gange dagligt	Maksimal dosis: 0,21 ml/kg to gange dagligt
4 kg	0,3 ml to gange dagligt	0,85 ml to gange dagligt
5 kg	0,35 ml to gange dagligt	1,05 ml to gange dagligt
6 kg	0,45 ml to gange dagligt	1,25 ml to gange dagligt

7 kg	0,5 ml to gange dagligt	1,5 ml to gange dagligt
------	-------------------------	-------------------------

Indtagelsesmåde:

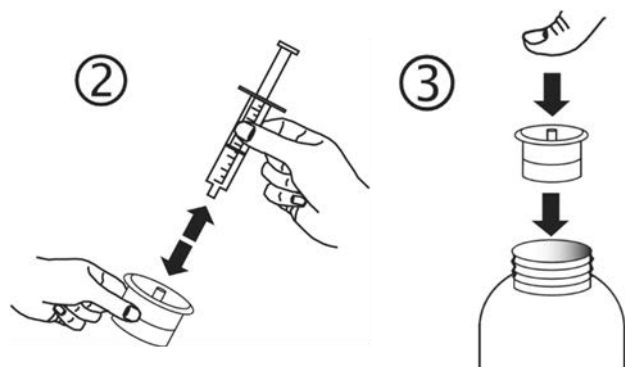
Efter udtag af den korrekte dosis med en passende sprøjte kan Keppra oral opløsning fortyndes i et glas vand eller en sutteflaske. De kan tage Keppra med eller uden mad. Den bitre smag af levetiracetam kan opleves efter oralt indtag.

Brugsanvisning:

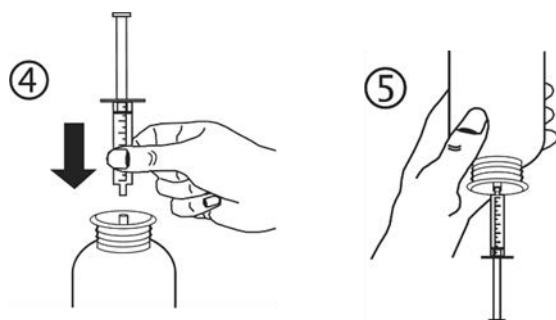
- Åbn flasken: tryk låget ned og vrid det mod uret (figur 1).



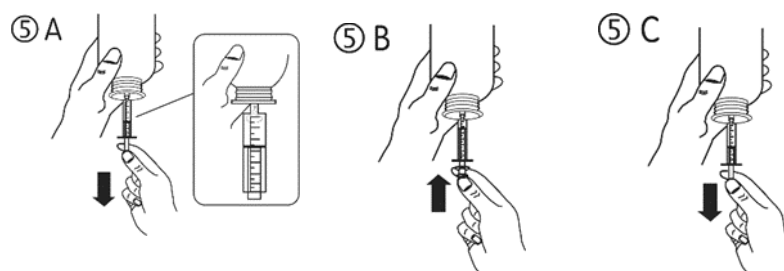
- Fjern adapteren fra sprøjten (figur 2). Indsæt adapteren i flaskehalsen (figur 3). Sørg for, at den sidder godt fast.



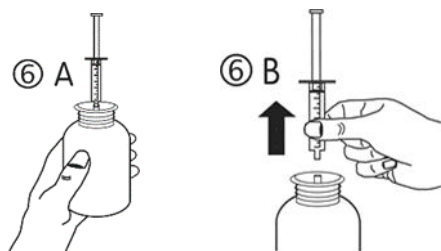
- Tag sprøjten og placer den i adapteråbningen (figur 4). Vend flasken med bunden i vejret (figur 5).



- Fyld sprøjten med en smule opløsning ved at trække stemplet ned (figur 5A), tryk derefter stemplet opad for at fjerne eventuelle luftbobler (figur 5B). Træk stemplet ned til den måleangivelse, som svarer til det antal milliliter (ml), lægen har ordineret (figur 5C).



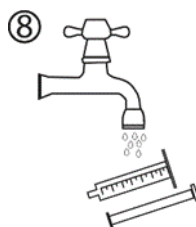
- Vend flasken, så den igen vender rigtigt opad (figur 6A). Fjern sprøjten fra adapteren (figur 6B).



- Tøm sprøjtens indhold ud i et glas vand eller en sutteflaske ved at trykke stemplet helt ned til sprøjtens bund (figur 7).



- Drik hele glassets/sutteflaskens indhold.
- Luk flasken med plastiskruelåget.
- Vask sprøjten; brug kun vand (figur 8).



Behandlingsvarighed:

- Keppra anvendes til kronisk behandling. De skal fortsætte behandlingen med Keppra så lang tid, som Deres læge har fortalt Dem.
- Stop ikke behandlingen uden lægens anbefaling, da dette kan øge antallet af anfald.

Hvis De har taget for meget Keppra

Bivirkningerne ved overdosering af Keppra er søvnighed, uro, aggressiv adfærd, nedsat årvågenhed, vejrtrækningsbesvær og koma.

Kontakt lægen, hvis De har taget mere Keppra, end De skal. Deres læge vil fastlægge den bedst mulige behandling af overdosering.

Hvis De har glemt at tage Keppra

Kontakt lægen, hvis De har glemt en eller flere doser.

De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis De holder op med at tage Keppra

Ved ophør af behandling skal Keppra nedtrappes gradvist for at undgå en forøgelse af anfald. Hvis lægen beslutter at stoppe Deres behandling med Keppra, vil han/hun instruere Dem i, hvordan De gradvist skal ophøre med at tage Keppra.

Spørg lægen eller apotekpersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt omgående lægen eller skadestuen, hvis De oplever:

- svaghed, føler Dem ør i hovedet eller svimmel, eller har vejrtrækningsbesvær, da disse symptomer kan være tegn på en alvorlig allergisk (anafylaktisk) reaktion

- hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg (Quinckes ødem)
- influenzalignende symptomer og udslæt i ansigtet, som efterfølges af udbredt udslæt med feber, forhøjede leverenzymniveauer i blodprøver og et forhøjet antal af en bestemt type hvide blodlegemer (eosinofili) og forstørrede lymfekirtler (lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske reaktioner [DRESS])
- symptomer, såsom nedsat urinmængde, træthed, kvalme, opkastning, forvirring og hævelse af benene, anklerne eller fødderne, da disse kan være tegn på pludseligt nedsat nyrefunktion
- et hududslæt, der kan danne blærer, og som ligner små skydeskiver (mørk plet i midten omgivet af et blegere område, med en mørk ring om kanten) (*erythema multiforme*)
- et udbredt udslæt med blærer og skællende hud, især omkring munden, næsen, øjnene og kønsorganerne (*Stevens-Johnson syndrom*)
- et mere alvorligt udslæt, der forårsager afskalning af huden på mere end 30 % af kropsoverfladen (*toksisk epidermal nekrolyse*)
- tegn på alvorlige mentale forandringer, eller hvis nogen omkring Dem bemærker tegn på forvirring, somnolens (døsighed), amnesi (hukommelsestab), hukommelsessvækkelse (glemsomhed), unormal adfærd, eller andre neurologiske tegn, herunder ufrivillige eller ukontrollerede bevægelser. Disse symptomer kan være tegn på hjernepåvirkning (*encefalopati*).

De oftest rapporterede bivirkninger er snue, døsighed, hovedpine, træthed og svimmelhed. I begyndelsen af behandlingen eller i forbindelse med dosisøgning kan bivirkninger såsom søvnighed, træthed og svimmelhed være mere almindelige. Disse bivirkninger vil imidlertid normalt mindskes efterhånden.

Meget almindelig: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter

- snue;
- døsighed, hovedpine.

Almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter

- appetitløshed;
- depression, fjendtlighed eller aggression, angst, søvnløshed, nervøsitet eller irritabilitet;
- kramper, problemer med at holde balancen, svimmelhed (følelse af usikker gang), letargi (mangel på energi og entusiasme), tremor (ufrivillig rysten);
- vertigo (følelse af at snurre rundt);
- hoste;
- mavesmerter, diarré, dyspepsi (fordøjelsesbesvær), opkastning, kvalme;
- udslæt;
- kraftsløshed og svaghed/træthed.

Ikke almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter

- nedsat antal blodplader og hvide blodlegemer;
- vægttab, vægtstigning;
- selvmordsforsøg og selvmordstanker, mental ubalance, unormal adfærd, hallucinationer, vrede, forvirring, panikanfald, følelsesmæssig ustabilitet/humørsvingninger, rastløs uro;
- amnesi (hukommelsestab), hukommelsessvækkelse (glemsomhed), koordinationsbesvær, paræstesi (prikkende, snurrende fornemmelser eller følelsesløshed i huden), opmærksomhedsforstyrrelser (koncentrationsbesvær);
- dobbeltsyn, sløret syn;
- forhøjede/unormale værdier i leverfunktionsprøver;
- hårtab, eksem, kløe;
- muskelsvaghed, muskelsmerter;
- skader ved uheld.

Sjælden: kan forekomme hos op til 1 ud af 1000 patienter

- infektion;
- nedsat antal af alle typer blodlegemer;

- alvorlige allergiske reaktioner (DRESS, anafylaktisk reaktion (alvorlig og vigtig allergisk reaktion), Quinckes ødem (hævelse af ansigt, læber, tunge og svælg));
- nedsat natriumindhold i blodet;
- selvmord, personlighedsforstyrrelser (adfærdsproblemer), unormal tankevirksomhed (langsom tankegang, koncentrationsbesvær);
- delirium (uklarhed, forvirring og desorientering);
- encefalopati (se underafsnittet ”Kontakt omgående lægen” for en detaljeret beskrivelse af symptomer);
- krampeanfald kan forværres eller forekomme hyppigere;
- ukontrollerede muskelspasmer med indvirkning på hovedet, kroppen samt arme og ben; vanskelighed med at kontrollere kroppens bevægelser, ufrivillige bevægelser;
- ændring af hjerterytmen (elektrokardiogram);
- betændelse i bugspytkirtlen;
- leversvigt, leverbetændelse;
- pludseligt nedsat nyrefunktion;
- hududslæt, der kan danne blærer, og som ligner små skydeskiver (mørk plet i midten omgivet af et blegere område, med en mørk ring om kanten) (*erythema multiforme*), et udbredt udslæt med blærer og skællende hud, især omkring munden, næsen, øjnene og kønsdelene (*Stevens–Johnson syndrom*) og en mere alvorlig form, der forårsager afskalning af hud på mere end 30 % af kropsoverfladen (*toksisk epidermal nekrolyse*);
- rabdomyolyse (nedbrydning af muskelvæv) og forbundet med forhøjet indhold af kreatinkinase i blodet. Forekomsten er betydeligt højere hos patienter af japansk afstamning i forhold til patienter af ikke-japansk afstamning;
- halten eller gangbesvær;
- kombination af feber, muskelstivhed, ustabil blodtryk og puls, forvirring, lavt bevidsthedsniveau (kan være tegn på en lidelse kaldet *neuroleptisk malignt syndrom*). Forekomsten er betydeligt højere hos patienter af japansk afstamning i forhold til patienter af ikke-japansk afstamning.

Meget sjælden: kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 patienter

- gentagne uønskede tanker eller fornemmelser eller trang til at gøre noget igen og igen (obsessiv-kompulsiv lidelse).

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og flasken efter Exp.

Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Skal anvendes inden for 7 måneder efter første åbning af flasken.

Opbevares i den originale flaske for at beskytte mod lys.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Keppra indeholder:

- Aktivt stof: levetiracetam. Hver ml indeholder 100 mg levetiracetam.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumcitrat, citronsyremonohydrat, methylparahydroxybenzoat (E 218), propylparahydroxybenzoat (E 216), ammoniumglycyrrhizat, glycerol (E 422), flydende maltitol (E 965), acesulfamkalium (E 950), drueessens, rensset vand.

Udseende og pakningsstørrelser

Keppra 100 mg/ml oral opløsning er en klar væske.

Glasflasken med 300 ml Keppra (til børn fra 4 år og opefter, unge og voksne) er pakket i en æske, der indeholder en 10 ml oral doseringssprøjte (med en målestreg for hver 0,25 ml) samt en adapter til sprøjten.

Glasflasken med 150 ml Keppra (til spædbørn og små børn fra 6 måneder til under 4 år) er pakket i en æske, der indeholder en 3 ml oral doseringssprøjte (med en målestreg for hver 0,1 ml) samt en adapter til sprøjten.

Glasflasken med 150 ml Keppra (til spædbørn fra 1 måned til under 6 måneder) er pakket i en æske, der indeholder en 1 ml oral doseringssprøjte (med en målestreg for hver 0,05 ml) samt en adapter til sprøjten.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Bryssel, Belgien.

Fremstiller

NextPharma SAS, 17 Route de Meulan, F-78520 Limay, Frankrig.

eller UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgien

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: +358 9 2514 4231 (Suomija)

България

Ю СИ БИ
България ЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Česká republika

UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Magyarország

UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Malta

Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Deutschland

UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: +358 9 2514 4231 (Soome)

Norge

UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma, S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

Vistor hf.
Simi: + 354 535 7000

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: +358 9 2514 4231 (Somija)

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 291 80 00

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda.
Tel: + 351 / 21 302 5300

România

UCB Pharma România S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: +358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S
Tlf: + 46 / (0) 40 29 49 00

United Kingdom (Northern Ireland)

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel : + 353 / (0)1-46 37 395

Denne indlægsseddel blev senest ændret {}

Andre informationskilder

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/> <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

Indlægsseddel: Information til patienten

Keppra 100 mg/ml koncentrat til infusionsvæsker, opløsning Levetiracetam

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De eller deres barn begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere De vil vide.
- Lægen har ordineret Keppra til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at få Keppra.
3. Sådan får De Keppra
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Levetiracetam er et lægemiddel mod epilepsi (et lægemiddel, som anvendes til behandling af epileptiske anfald).

Keppra anvendes

- som monoterapi (eneste lægemiddel) hos voksne og unge over 16 år med nydiagnosticeret epilepsi til behandling af en bestemt type epilepsi. Epilepsi er en tilstand, hvor patienter har gentagne anfald. Levetiracetam anvendes til den type epilepsi, hvor anfaldene til at begynde med kun påvirker en side af hjernen, men kan efterfølgende udvide sig til større områder i begge sider af hjernen (partielt udløste anfald med eller uden sekundær generalisering). De har fået levetiracetam af Deres læge for at nedbringe antallet af anfald.
- som tillæg til andre lægemidler mod epilepsi til behandling af:
 - partielt udløste anfald med eller uden generalisering hos voksne, unge og børn, der er over 4 år gamle
 - myoklone anfald (korte, chok-lignende ryk i en muskel eller i en gruppe af muskler) hos voksne og unge over 12 år med juvenil myoklon epilepsi
 - primært generaliserede tonisk-kloniske anfald (større anfald inklusiv bevidstløshed) hos voksne og unge over 12 år med idiopatisk generaliseret epilepsi (den type epilepsi, som menes at være genetisk forårsaget).

Keppra-koncentrat til infusionsvæske, opløsning er et alternativ til patienter, når det midlertidigt ikke er muligt at indtage anti-epileptisk Keppra lægemiddel gennem munden.

2. Det skal De vide, før De begynder at få Keppra

Brug ikke Keppra

- Hvis De er allergisk over for levetiracetam, pyrrolidonderivater eller et af de øvrige indholdsstoffer i Keppra (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før De får Keppra

- Hvis De lider af nyreproblemer. Følg lægens instruktioner. Han/hun kan afgøre, om Deres dosis skal justeres.
- Hvis De bemærker en stagnation i væksten eller uventet pubertetsudvikling hos Deres barn, så kontakt Deres læge.
- En lille andel af de personer, der bliver behandlet med epilepsimedicin, som for eksempel Keppra, har haft selvmordstanker eller tanker om at gøre skade på sig selv. Hvis De har symptomer på depression og/eller selvmordstanker, så kontakt Deres læge.
- Hvis De eller nogen i Deres familie har eller tidligere har haft uregelmæssig hjerterytme (synlig på et elektrokardiogram), eller hvis De har en sygdom og/eller får en behandling, der gør, at De er tilbøjelig til at få uregelmæssig hjerterytme eller forstyrrelser i saltbalancen.

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis en af følgende bivirkninger bliver alvorlig eller varer længere end et par dage:

- Unormale tanker, følelse af irritation eller mere aggressive reaktioner end normalt, eller hvis De eller Deres familie og venner bemærker væsentlige humør- eller adfærdændringer hos Dem.
- Forværring af epilepsi:
Deres krampeanfald kan i sjældne tilfælde blive værre eller forekomme hyppigere, hovedsageligt i den første måned efter behandlingsstart eller dosisoptræning.
Ved en meget sjælden form for tidligt debuterende epilepsi (epilepsi forbundet med SCN8A-mutationer), der forårsager flere typer anfald og tab af færdigheder, kan De muligvis bemærke, at anfaldene stadig forekommer eller bliver værre under Deres behandling.

Hvis De oplever et eller flere af disse nye symptomer, mens De tager Keppra, skal De søge læge så hurtigt som muligt.

Børn og unge

- Keppra, som eneste lægemiddel (monoterapi), er ikke indiceret til børn og unge under 16 år.

Brug af anden medicin sammen med Keppra

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager anden medicin, har gjort det for nylig eller planlægger at tage anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Tag ikke macrogol (et lægemiddel, som anvendes som afføringsmiddel) en time før og en time efter levetiracetam, da dette kan medføre tab af levetiracetams virkning.

Graviditet og amning

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge til råds, før De tager dette lægemiddel. Levetiracetam må kun anvendes under graviditeten, hvis Deres læge efter omhyggelig vurdering mener, at det er nødvendigt.

De bør ikke standse med behandlingen uden aftale med Deres læge.

Risiko for medfødte misdannelser hos Deres ufødte barn kan ikke udelukkes helt.

Det anbefales ikke at amme under behandlingen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Keppra kan påvirke Deres evne til at køre bil, motorcykel, cykle eller betjene værktøj og maskiner, da det kan give dødsghed. Dette er mere sandsynligt i begyndelsen af behandlingen eller efter forøgelse af dosis. De må ikke køre bil, motorcykel, cykle eller anvende maskiner, før De er helt sikker på, at Deres evne til at udføre sådanne aktiviteter ikke er påvirket.

Keppra indeholder natrium

Keppra-koncentrat indeholder 2,5 mmol (eller 57 mg) natrium (0,8 mmol (eller 19 mg) natrium pr. hætteglas) pr. maksimal enkeltdosis. Hvis De er på natrium- eller saltfattig diæt, skal De tage hensyn hertil.

3. Sådan får De Keppra

En læge eller en sygeplejerske vil give Dem Keppra som intravenøs infusion. Keppra skal indgives to gange dagligt, én gang om morgenen og én gang om aftenen, på omtrent samme tidspunkt hver dag.

Den intravenøse formulering er et alternativ til indtagelse gennem munden. De kan skifte direkte fra filmovertrukne tabletter eller fra oral opløsning til intravenøs formulering eller omvendt uden dosisjustering. Deres totale daglige dosis og antal indgivelser ændres ikke.

Tillægsbehandling og monoterapi (fra 16 år)

Voksne (≥18 år) og unge (12 til 17 år), som vejer 50 kg eller mere:

Den anbefalede dosis er mellem 1000 mg og 3000 mg dagligt.

Når De begynder at bruge Keppra, vil Deres læge ordinere en **lavere dosis** i 2 uger, før De får den laveste daglige dosis.

Dosis til børn og unge (4 til 17 år), som vejer under 50 kg:

Den anbefalede dosis er mellem 20 mg og 60 mg pr. kg legemsvægt dagligt.

Indgivelsesmåde:

Keppra er til intravenøs anvendelse.

Den anbefalede dosis skal fortyndes med mindst 100 ml forenelig fortyndingsvæske og infunderes i løbet af 15 minutter.

For læger og sygeplejersker er der angivet mere detaljerede retningslinjer for korrekt anvendelse af Keppra i punkt 6.

Behandlingsvarighed:

- Der er ingen erfaring med intravenøs indgivelse af levetiracetam i mere end 4 dage.

Hvis De holder op med at bruge Keppra

Ved ophør af behandling skal Keppra ligesom andre lægemidler mod epilepsi nedtrappes gradvist for at undgå en forøgelse af anfald. Hvis lægen beslutter at stoppe Deres behandling med Keppra, vil han/hun instruere Dem i, hvordan De gradvist skal ophøre med at bruge Keppra.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt omgående lægen eller skadestuen, hvis De oplever:

- svaghed, føler Dem ør i hovedet eller svimmel, eller har vejrtrækningsbesvær, da disse symptomer kan være tegn på en alvorlig allergisk (anafylaktisk) reaktion
- hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg (Quinckes ødem)
- influenzalignende symptomer og udslæt i ansigtet, som efterfølges af udbredt udslæt med feber, forhøjede leverenzymniveauer i blodprøver og et forhøjet antal af en bestemt type hvide blodlegemer (eosinofili) og forstørrede lymfekirtler (lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske reaktioner [DRESS])
- symptomer, såsom nedsat urinmængde, træthed, kvalme, opkastning, forvirring og hævelse af benene, anklerne eller fødderne, da disse kan være tegn på pludseligt nedsat nyrefunktion
- et hududslæt, der kan danne blærer, og som ligner små skydeskiver (mørk plet i midten omgivet af et blegere område, med en mørk ring om kanten) (*erythema multiforme*)

- et udbredt udslæt med blærer og skællende hud, især omkring munden, næsen, øjnene og kønsorganerne (*Stevens-Johnson syndrom*)
- et mere alvorligt udslæt, der forårsager afskalning af huden på mere end 30 % af kropsoverfladen (*toksisk epidermal nekrolyse*)
- tegn på alvorlige mentale forandringer, eller hvis nogen omkring Dem bemærker tegn på forvirring, somnolens (døsighed), amnesi (hukommelsestab), hukommelsessvækkelse (glemsomhed), unormal adfærd, eller andre neurologiske tegn, herunder ufrivillige eller ukontrollerede bevægelser. Disse symptomer kan være tegn på hjernepåvirkning (*encefalopati*).

De oftest rapporterede bivirkninger er snue, døsighed, hovedpine, træthed og svimmelhed. I begyndelsen af behandlingen eller i forbindelse med dosisøgning kan bivirkninger såsom søvnighed, træthed og svimmelhed være mere almindelige. Disse bivirkninger vil imidlertid normalt mindskes efterhånden.

Meget almindelig: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter

- snue;
- døsighed, hovedpine.

Almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter

- appetitløshed;
- depression, fjendtlighed eller aggression, angst, søvnløshed, nervøsitet eller irritabilitet;
- kramper, problemer med at holde balancen, svimmelhed (følelse af usikker gang), letargi (mangel på energi og entusiasme), tremor (ufrivillig rysten);
- vertigo (følelse af at snurre rundt);
- hoste;
- mavesmerter, diarré, dyspepsi (fordøjelsesbesvær), opkastning, kvalme;
- udslæt;
- kraftsløshed og svaghed/træthed.

Ikke almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter

- nedsat antal blodplader og hvide blodlegemer;
- vægttab, vægtstigning;
- selvmordsforsøg og selvmordstanker, mental ubalance, unormal adfærd, hallucinationer, vrede, forvirring, panikanfald, følelsesmæssig ustabilitet/humørsvingninger, rastløs uro;
- amnesi (hukommelsestab), hukommelsessvækkelse (glemsomhed), koordinationsbesvær, paræstesi (prikkende, snurrende fornemmelser eller følelsesløshed i huden), opmærksomhedsforstyrrelser (koncentrationsbesvær);
- dobbeltsyn, sløret syn;
- forhøjede/unormale værdier i leverfunktionsprøver;
- hårtab, eksem, kløe;
- muskelsvaghed, muskelsmerter;
- skader ved uheld.

Sjælden: kan forekomme hos op til 1 ud af 1000 patienter

- infektion;
- nedsat antal af alle typer blodlegemer;
- alvorlige allergiske reaktioner (DRESS, anafylaktisk reaktion (alvorlig og vigtig allergisk reaktion), Quinckes ødem (hævelse af ansigt, læber, tunge og svælg));
- nedsat natriumindhold i blodet;
- selvmord, personlighedsforstyrrelser (adfærdsproblemer), unormal tankevirksomhed (langsom tankegang, koncentrationsbesvær);
- delirium (uklarhed, forvirring og desorientering);
- encefalopati (se underafsnittet "Kontakt omgående lægen" for en detaljeret beskrivelse af symptomer);

- krampeanfald kan forværres eller forekomme hyppigere;
- ukontrollerede muskelspasmer med indvirkning på hovedet, kroppen samt arme og ben; vanskelighed med at kontrollere kroppens bevægelser, ufrivillige bevægelser;
- ændring af hjerterytmen (elektrokardiogram);
- betændelse i bugspytkirtlen;
- leversvigt, leverbetændelse;
- pludseligt nedsat nyrefunktion;
- hududslæt, der kan danne blærer, og som ligner små skydeskiver (mørk plet i midten omgivet af et blegere område, med en mørk ring om kanten) (*erythema multiforme*), et udbredt udslæt med blærer og skællende hud, især omkring munden, næsen, øjnene og kønsdelene (*Stevens–Johnson syndrom*) og en mere alvorlig form, der forårsager afskalning af hud på mere end 30 % af kropsoverfladen (*toksisk epidermal nekrolyse*);
- rhabdomyolyse (nedbrydning af muskelvæv) og forbundet med forhøjet indhold af kreatinkinase i blodet. Forekomsten er betydeligt højere hos patienter af japansk afstamning i forhold til patienter af ikke-japansk afstamning;
- halten eller gangbesvær;
- kombination af feber, muskelstivhed, ustabil blodtryk og puls, forvirring, lavt bevidsthedsniveau (kan være tegn på en lidelse kaldet *neuroleptisk malignt syndrom*). Forekomsten er betydeligt højere hos patienter af japansk afstamning i forhold til patienter af ikke-japansk afstamning.

Meget sjælden: kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 patienter

- gentagne uønskede tanker eller fornemmelser eller trang til at gøre noget igen og igen (obsessiv kompulsiv lidelse).

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på hætteglasset og papæsken efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Keppra indeholder:

- Aktivt stof: levetiracetam. Hver ml indeholder 100 mg levetiracetam.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumacetat, koncentreret eddikesyre, natriumchlorid, vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Keppra koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat) er en klar, farveløs, væske. Keppra-koncentrat til infusionsvæske, opløsning er pakket i en papæske, som indeholder 10 hætteglas a 5 ml.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Bryssel, Belgien.

Fremstiller

UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgien

eller Aesica Pharmaceuticals S.r.l., Via Praglia 15, I-10044 Pianezza, Italien.

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

България

Ю СИ БИ

България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

Eesti

UCB Pharma Oy Finland

Tel: +358 9 2514 4231 (Soome)

Ελλάδα

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.

Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland

Tel : +358 9 2514 4231 (Suomija)

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland

UCB Pharma B.V.

Tel.: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Österreich

UCB Pharma GmbH

Tel: + 43 (0)1 291 80 00

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda.

Tel: + 351 / 21 302 5300

România

UCB Pharma România S.R.L.

Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.

Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

Vistor hf.
Simi: + 354 535 7000

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Italia
UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Suomi/Finland
UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: +358 9 2514 4221

Κύπρος
Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Sverige
UCB Nordic A/S
Tlf: + 46 / (0) 40 29 49 00

Latvija
UCB Pharma Oy Finland
Tel: +358 9 2514 4231 (Somija)

United Kingdom (Northern Ireland)
UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel : + 353 / (0)1-46 37 395

Denne indlægsseddel blev senest ændret {}

Andre informationskilder

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/> <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Retningslinjer for korrekt anvendelse af Keppra er beskrevet i punkt 3.

Et hætteglas med Keppra koncentrat indeholder 500 mg levetiracetam (5 ml koncentrat på 100 mg/ml). Se Tabel 1 for den anbefalede fremstilling og administration af Keppra-koncentrat for at opnå en samlet daglig dosis på 500 mg, 1000 mg, 2000 mg eller 3000 mg fordelt på to doser.

Tabel 1. Fremstilling og administration af Keppra-koncentrat

Dosis	Udtrækningsvolumen	Volumen af fortynding svæske	Infusions-tid	Antal indgivelser dagligt	Samlet daglig dosis
250 mg	2,5 ml (halvdelen af et 5 ml hætteglas)	100 ml	15 minutter	2 gange dagligt	500 mg/dag
500 mg	5 ml (et 5 ml hætteglas)	100 ml	15 minutter	2 gange dagligt	1000 mg/dag
1000 mg	10 ml (to 5 ml hætteglas)	100 ml	15 minutter	2 gange dagligt	2000 mg/dag
1500 mg	15 ml (tre 5 ml hætteglas)	100 ml	15 minutter	2 gange dagligt	3000 mg/dag

Lægemidlet er kun til enkeltdosisbrug, ubrugt opløsning skal destrueres.

Holdbarhed ved brug: Ud fra et mikrobiologisk synspunkt, bør præparatet anvendes umiddelbart efter fortynding. Hvis det ikke anvendes umiddelbart, er opbevaringstid og opbevaringsbetingelser før anvendelse brugerens eget ansvar og vil normalt ikke være mere end 24 timer ved 2-8 °C, medmindre fortyndingen er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Keppra-koncentrat er fundet fysisk kompatibelt og kemisk stabilt i mindst 24 timer, når det fortyndes med følgende injektionsvæsker og opbevares i PVC-beholdere ved kontrolleret stuetemperatur på 15-25 °C.

Fortyndere:

- Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning
- Ringer lactat injektionsvæske, opløsning
- Glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning