

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Keppra 250 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 250 mg Levetiracetam.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Blau, 13 mm lang, mit Bruchkerbe und Prägung des Codes „ucb“ und „250“ auf einer Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Keppra ist zur Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie indiziert.

Keppra ist indiziert zur Zusatzbehandlung

- partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie.
- myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit juveniler myoklonischer Epilepsie.
- primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

##### *Partielle Anfälle*

Die empfohlene Dosierung für eine Monotherapie (ab 16 Jahren) ist dieselbe wie für eine Zusatzbehandlung, wie im Folgenden beschrieben.

##### *Alle Indikationen*

*Erwachsene (≥ 18 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht*

Die therapeutische Initialdosis beträgt zweimal täglich 500 mg. Mit dieser Dosis kann ab dem ersten Behandlungstag begonnen werden. Basierend auf der Beurteilung des Arztes bezüglich einer Verringerung von Anfällen gegenüber möglichen Nebenwirkungen kann allerdings auch eine geringere Initialdosis von 250 mg zweimal täglich verabreicht werden. Diese kann nach zwei Wochen auf 500 mg zweimal täglich erhöht werden.

Je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Tagesdosis bis auf zweimal täglich 1 500 mg gesteigert werden. Dosiserhöhungen bzw. -reduzierungen können in Schritten von zweimal täglich 250 mg oder 500 mg alle zwei bis vier Wochen vorgenommen werden.

*Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit weniger als 50 kg Körpergewicht und Kinder ab einem Alter von 1 Monat*

Der Arzt sollte die entsprechend Alter, Körpergewicht und erforderlicher Dosis am besten geeignete Darreichungsform, Packungsgröße und Arzneimittelstärke verordnen. Für Dosisanpassungen gemäß Körpergewicht ist der Abschnitt *Kinder und Jugendliche* zu beachten.

#### Beendigung der Behandlung

Falls Levetiracetam abgesetzt werden muss, sollte dies ausschleichend erfolgen (z. B. bei Erwachsenen und Jugendlichen, die mehr als 50 kg wiegen: Verminderung der Dosis um zweimal täglich 500 mg alle zwei bis vier Wochen; bei Säuglingen älter als 6 Monate, Kindern und Jugendlichen, die weniger als 50 kg wiegen: die Dosisverminderung sollte nicht mehr als 10 mg/kg zweimal täglich alle 2 Wochen betragen; bei Säuglingen unter 6 Monaten: die Dosisverminderung sollte nicht mehr als 7 mg/kg zweimal täglich alle 2 Wochen betragen).

#### Spezielle Patientengruppen

##### *Ältere Patienten (ab 65 Jahren)*

Bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe „Eingeschränkte Nierenfunktion“).

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Die Tagesdosis muss individuell entsprechend der Nierenfunktion festgelegt werden.

Die Dosisanpassung bei erwachsenen Patienten sollte gemäß der folgenden Tabelle vorgenommen werden. Bei der Anwendung dieser Tabelle zur Dosisanpassung muss der Wert der Kreatinin-Clearance (CLcr) des Patienten in ml/min abgeschätzt werden. Die CLcr in ml/min kann für Erwachsene und Jugendliche, die mehr als 50 kg wiegen, aus dem Serum-Kreatinin (mg/dl) nach folgender Formel bestimmt werden:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{Alter (Jahre)}] \times \text{Gewicht (kg)}}{72 \times \text{Serum-Kreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ bei Frauen})$$

Die Kreatinin-Clearance wird wie folgt an die Körperoberfläche (KO) angepasst:

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

Dosisanpassung bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die mehr als 50 kg wiegen

Gruppe	Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dosis und Einnahmehäufigkeit
Normal	≥ 80	500 bis 1 500 mg zweimal täglich
Leicht	50-79	500 bis 1 000 mg zweimal täglich
Mäßig	30-49	250 bis 750 mg zweimal täglich
Schwer	< 30	250 bis 500 mg zweimal täglich
Dialysepflichtige Patienten <sup>(1)</sup>	-	500 bis 1 000 mg einmal täglich <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Am ersten Tag der Behandlung mit Levetiracetam wird eine Initialdosis von 750 mg empfohlen.

<sup>(2)</sup> Nach der Dialyse wird eine zusätzliche Dosis von 250 bis 500 mg empfohlen.

Bei Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Levetiracetam-Dosis entsprechend der Nierenfunktion angepasst werden, da die Levetiracetam-Clearance mit der Nierenfunktion korreliert.

Diese Empfehlung basiert auf einer Studie bei erwachsenen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Die CLcr in ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kann für Jugendliche, Kinder und Säuglinge aus dem Serum-Kreatinin (mg/dl) nach folgender Formel (Schwartz-Formel) bestimmt werden:

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

ks = 0,45 für voll ausgetragene Säuglinge und Kleinkinder bis zu 1 Jahr; ks = 0,55 für Kinder unter 13 Jahren und weibliche Jugendliche; ks = 0,7 für männliche Jugendliche.

Dosisanpassung bei Säuglingen, Kindern und jugendlichen Patienten, die weniger als 50 kg wiegen, mit eingeschränkter Nierenfunktion

Gruppe	Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Dosis und Einnahmehäufigkeit <sup>(1)</sup>	
		Säuglinge von 1 Monat bis unter 6 Monaten	Säuglinge und Kleinkinder von 6 bis 23 Monaten, Kinder und Jugendliche unter 50 kg Körpergewicht
Normal	≥ 80	7 bis 21 mg/kg (0,07 bis 0,21 ml/kg) zweimal täglich	10 bis 30 mg/kg (0,10 bis 0,30 ml/kg) zweimal täglich
Leicht	50-79	7 bis 14 mg/kg (0,07 bis 0,14 ml/kg) zweimal täglich	10 bis 20 mg/kg (0,10 bis 0,20 ml/kg) zweimal täglich
Mäßig	30-49	3,5 bis 10,5 mg/kg (0,035 bis 0,105 ml/kg) zweimal täglich	5 bis 15 mg/kg (0,05 bis 0,15 ml/kg) zweimal täglich
Schwer	< 30	3,5 bis 7 mg/kg (0,035 bis 0,07 ml/kg) zweimal täglich	5 bis 10 mg/kg (0,05 bis 0,10 ml/kg) zweimal täglich
Dialysepflichtige Patienten	--	7 bis 14 mg/kg (0,07 bis 0,14 ml/kg) einmal täglich <sup>(2) (4)</sup>	10 bis 20 mg/kg (0,10 bis 0,20 ml/kg) einmal täglich <sup>(3) (5)</sup>

<sup>(1)</sup> Für Dosierungen unter 250 mg, für Dosierungen, die kein Vielfaches von 250 mg sind, oder wenn die Dosierempfehlung nicht durch die Einnahme mehrerer Tabletten erreicht werden kann und bei Patienten, die keine Tabletten einnehmen können, sollte Keppra Lösung zum Einnehmen verwendet werden.

<sup>(2)</sup> Am ersten Tag der Behandlung mit Levetiracetam wird eine Initialdosis von 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) empfohlen.

<sup>(3)</sup> Am ersten Tag der Behandlung mit Levetiracetam wird eine Initialdosis von 15 mg/kg (0,15 ml/kg) empfohlen.

<sup>(4)</sup> Nach der Dialyse wird eine zusätzliche Dosis von 3,5 bis 7 mg/kg (0,035 bis 0,07 ml/kg) empfohlen.

<sup>(5)</sup> Nach der Dialyse wird eine zusätzliche Dosis von 5 bis 10 mg/kg (0,05 bis 0,10 ml/kg) empfohlen.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion kann die Kreatinin-Clearance zu einer Fehleinschätzung der Niereninsuffizienz führen. Daher wird eine Halbierung der täglichen Erhaltungsdosis empfohlen, wenn die Kreatinin-Clearance weniger als 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> beträgt.

## Kinder und Jugendliche

Der Arzt sollte die entsprechend Alter, Körpergewicht und erforderlicher Dosis am besten geeignete Darreichungsform, Packungsgröße und Arzneimittelstärke verordnen.

Die Filmtabletten sind nicht für die Anwendung bei Säuglingen und Kindern unter 6 Jahren geeignet. Keppra Lösung zum Einnehmen ist die geeignete Darreichungsform für diese Patientengruppe. Des Weiteren sind die verfügbaren Tablettenstärken nicht geeignet für die Initialbehandlung von Kindern, die weniger als 25 kg wiegen, von Patienten, die keine Tabletten einnehmen können, oder für die Anwendung von Dosierungen unter 250 mg. In all diesen Fällen sollte Keppra Lösung zum Einnehmen verwendet werden.

### *Monotherapie*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Keppra als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

*Jugendliche (16 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht mit partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei neu diagnostizierter Epilepsie*

siehe obiger Abschnitt für *Erwachsene ( $\geq 18$  Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht*

*Zusatzbehandlung für Säuglinge im Alter von 6 bis 23 Monaten, Kinder (2 bis 11 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit einem Körpergewicht unter 50 kg*

Keppra Lösung zum Einnehmen ist die bevorzugte Darreichungsform für Säuglinge und Kinder unter 6 Jahren.

Bei Kindern ab 6 Jahren, sollte für Dosierungen unter 250 mg, für Dosierungen, die kein Vielfaches von 250 mg sind, oder wenn die Dosierempfehlung nicht durch die Einnahme mehrerer Tabletten erreicht werden kann und bei Patienten, die keine Tabletten einnehmen können, Keppra Lösung zum Einnehmen verwendet werden.

Für alle Indikationen sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden. Die Anfangsdosis für Kinder und Jugendliche ab 25 kg Körpergewicht sollte 250 mg zweimal täglich und die Höchstdosis 750 mg zweimal täglich betragen.

Die Dosis für Kinder ab einem Gewicht von 50 kg ist für alle Indikationen dieselbe wie für Erwachsene.

siehe obiger Abschnitt für *Erwachsene ( $\geq 18$  Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht* für alle Indikationen

*Zusatzbehandlung für Säuglinge im Alter von 1 Monat bis unter 6 Monaten*

Die Lösung zum Einnehmen ist die geeignete Darreichungsform für Säuglinge.

### Art der Anwendung

Die Filmtabletten sind mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen. Sie können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Nach der oralen Verabreichung kann der bittere Geschmack von Levetiracetam wahrnehmbar sein. Die Tagesdosis wird auf zwei gleich große Einzeldosen verteilt.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff bzw. andere Pyrrolidon-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Anwendung von Levetiracetam bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann eine Dosisanpassung erfordern. Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen muss die Nierenfunktion überprüft werden, bevor die Dosis festgelegt wird (siehe Abschnitt 4.2).

##### Akute Nierenschädigung

Die Anwendung von Levetiracetam wurde in sehr seltenen Fällen mit akuter Nierenschädigung in Zusammenhang gebracht. Diese kann nach wenigen Tagen bis zu mehreren Monaten auftreten.

##### Blutbild

Seltene Fälle einer reduzierten Anzahl von Blutzellen (Neutropenie, Agranulozytose, Leukopenie, Thrombozytopenie und Panzytopenie) wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Levetiracetam beschrieben, in der Regel zu Beginn der Behandlung. Ein komplettes Blutbild wird bei Patienten mit erheblicher Schwäche, Pyrexie, wiederkehrenden Infektionen oder Koagulationsstörungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

##### Suizid

Über Suizid, Suizidversuch, suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika (einschließlich Levetiracetam) behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter placebokontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Depression und/oder Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen von Depression und/oder Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

##### Anormales und aggressives Verhalten

Levetiracetam kann zu psychotischen Symptomen und Verhaltensauffälligkeiten einschließlich Reizbarkeit und Aggressivität führen. Patienten, die mit Levetiracetam behandelt werden, sollten auf die Entwicklung psychiatrischer Anzeichen überwacht werden, die auf wesentliche Stimmungsänderungen und/oder Persönlichkeitsveränderungen hindeuten. Wenn solches Verhalten bemerkt wird, sollte eine Anpassung der Behandlung oder ein schrittweises Absetzen der Behandlung in Betracht gezogen werden. Falls ein Absetzen in Betracht gezogen wird, beachten Sie bitte Abschnitt 4.2.

##### Verschlechterung von Anfällen

Wie bei anderen Arten von Antiepileptika kann es vorkommen, dass Levetiracetam in seltenen Fällen die Häufigkeit oder Schwere von Anfällen verschlechtert. Dieser paradoxe Effekt wurde meist im ersten Monat nach Beginn der Behandlung mit Levetiracetam oder nach Erhöhung der Dosis berichtet und war nach Absetzen oder Verringerung der Dosis reversibel. Den Patienten sollte geraten werden, bei einer Verschlechterung der Epilepsie unverzüglich ihren Arzt zu konsultieren.

Über mangelnde Wirksamkeit oder eine Verschlechterung der Anfälle wurde zum Beispiel bei Patienten mit Epilepsie, die mit Mutationen der Alpha-Untereinheit 8 des spannungsabhängigen Natriumkanals (SCN8A) assoziiert ist, berichtet.

##### Verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm

Im Rahmen der Überwachung nach Markteinführung wurden seltene Fälle einer Verlängerung des QT-Intervalls im Elektrokardiogramm (EKG) beobachtet. Levetiracetam sollte mit Vorsicht eingesetzt werden bei Patienten mit einem verlängerten QTc-Intervall, bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die das QTc-Intervall beeinflussen, oder bei Patienten mit relevanten vorbestehenden Herzerkrankungen oder Elektrolytstörungen.

### Kinder und Jugendliche

Die Filmtabletten sind nicht für die Anwendung bei Säuglingen und Kindern unter 6 Jahren geeignet.

Die vorhandenen Daten bei Kindern lassen keinen Einfluss auf das Wachstum und die Pubertät vermuten. Allerdings sind Langzeiteffekte hinsichtlich Lernverhalten, Intelligenz, Wachstum, endokriner Funktion, Pubertät und Gebärfähigkeit bei Kindern nicht bekannt.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Antiepileptika

Die vorliegenden Daten aus klinischen Studien vor der Zulassung, die bei Erwachsenen durchgeführt wurden, deuten darauf hin, dass Levetiracetam die Serumkonzentrationen anderer vorhandener Antiepileptika (Phenytoin, Carbamazepin, Valproinsäure, Phenobarbital, Lamotrigin, Gabapentin und Primidon) nicht beeinflusste und dass diese ihrerseits die Pharmakokinetik von Levetiracetam nicht beeinflussten.

Wie bei Erwachsenen gibt es keine Evidenz für klinisch signifikante Arzneimittelinteraktionen bei pädiatrischen Patienten, die bis zu 60 mg/kg/Tag Levetiracetam erhielten.

Eine retrospektive Beurteilung der pharmakokinetischen Interaktionen bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie (4 bis 17 Jahre) bestätigte, dass die Zusatzbehandlung mit oral angewendetem Levetiracetam die Steady-State-Serumkonzentrationen von gleichzeitig angewendetem Carbamazepin und Valproat nicht beeinflusste. Die Daten wiesen jedoch darauf hin, dass bei Kindern, die enzyminduzierende Antiepileptika einnahmen, die Clearance von Levetiracetam um 20 % erhöht war. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

### Probenecid

Probenecid (viermal täglich 500 mg), ein Hemmstoff der renalen tubulären Sekretion, hemmt die renale Clearance des primären Metaboliten, jedoch nicht die von Levetiracetam. Dennoch bleibt die Konzentration dieses Metaboliten niedrig.

### Methotrexat

Es wurde berichtet, dass sich bei gleichzeitiger Anwendung von Levetiracetam und Methotrexat die Methotrexat-Clearance verringert. Dies führt zu einer Erhöhung/Verlängerung der Methotrexatkonzentration im Blut bis hin zu potentiell toxischen Konzentrationen. Die Serumkonzentration von Methotrexat und Levetiracetam sollte bei Patienten, die gleichzeitig mit diesen beiden Arzneimitteln behandelt werden, sorgfältig überwacht werden.

### Orale Kontrazeptiva und andere pharmakokinetische Wechselwirkungen

Eine tägliche Dosis von 1 000 mg Levetiracetam beeinflusste die Pharmakokinetik von oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel) nicht; die endokrinen Parameter (luteinisierendes Hormon und Progesteron) wurden nicht verändert. Eine tägliche Einnahme von 2 000 mg Levetiracetam hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin und Warfarin; die Prothrombinzeit wurde nicht verändert. Ebenso hatte die gleichzeitige Anwendung von Digoxin, oralen Kontrazeptiva oder Warfarin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Levetiracetam.

### Laxanzien

Es gibt vereinzelte Berichte darüber, dass die Wirksamkeit von oral angewendetem Levetiracetam durch die gleichzeitige Einnahme des osmotisch wirksamen Abführmittels Macrogol verringert wird. Daher sollte Macrogol eine Stunde vor und eine Stunde nach der Einnahme von Levetiracetam nicht eingenommen werden.

### Nahrungsmittel und Alkohol

Das Ausmaß der Resorption von Levetiracetam wurde durch Nahrungsmittel nicht verändert, aber die Resorptionsgeschwindigkeit leicht verringert.

Daten über eine mögliche Wechselwirkung von Levetiracetam mit Alkohol liegen nicht vor.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine fachärztliche Beratung erhalten. Bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollte die Notwendigkeit der Behandlung mit Levetiracetam neu überprüft werden. Wie bei allen Antiepileptika muss ein plötzliches Absetzen von Levetiracetam vermieden werden, da es zu Rebound-Anfällen mit ernsthaften Folgen für die Frau und das ungeborene Kind führen kann. Soweit möglich, ist eine Monotherapie zu bevorzugen, da bei einer Therapie mit mehreren Antiepileptika das Risiko für angeborene Fehlbildungen in Abhängigkeit von den verwendeten Antiepileptika erhöht sein kann.

### Schwangerschaft

Die umfangreichen, seit der Markteinführung erhobenen Daten von Frauen, die eine Levetiracetam-Monotherapie während der Schwangerschaft erhalten hatten (über 1 800 Frauen, von denen mehr als 1 500 Levetiracetam im ersten Trimenon erhielten), weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für erhebliche angeborene Fehlbildungen hin. Zur neurologischen Entwicklung der Kinder, die einer Keppra-Monotherapie *in utero* ausgesetzt waren, ist die Datenlage begrenzt. Die aktuell vorliegenden epidemiologischen Studien (mit Daten von etwa 100 Kindern) weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen oder -verzögerungen hin.

Levetiracetam kann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn dies nach sorgfältiger Abwägung für klinisch erforderlich erachtet wird. Es wird in diesem Fall empfohlen, die Behandlung mit der geringstmöglichen wirksamen Dosis durchzuführen.

Physiologische Veränderungen während der Schwangerschaft können die Levetiracetam-Konzentration beeinflussen. Eine Abnahme der Levetiracetam-Plasma-Konzentration wurde während der Schwangerschaft beobachtet. Diese Abnahme ist deutlich ausgeprägter im dritten Trimenon (bis zu 60 % der Anfangskonzentration vor Schwangerschaftsbeginn). Eine angemessene klinische Betreuung von Schwangeren, die mit Levetiracetam behandelt werden, sollte sichergestellt sein.

### Stillzeit

Levetiracetam wird in die Muttermilch ausgeschieden. Daher wird das Stillen nicht empfohlen. Sollte jedoch eine Behandlung mit Levetiracetam während der Stillzeit erforderlich sein, müssen Nutzen und Risiko einer Behandlung, unter Berücksichtigung der Bedeutung des Stillens für den Säugling, gegeneinander abgewogen werden.

### Fertilität

In tierexperimentellen Studien konnte kein Einfluss auf die Fertilität festgestellt werden (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine klinischen Daten vor. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Levetiracetam hat geringe bis mäßige Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund einer möglichen individuell unterschiedlichen Empfindlichkeit können bei einigen Patienten insbesondere zu Behandlungsbeginn oder nach einer Dosissteigerung Somnolenz oder andere zentralnervöse Störungen auftreten. Deshalb ist bei Tätigkeiten, die ein hohes Maß an Aufmerksamkeit erfordern, wie z. B. beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen, Vorsicht geboten. Patienten sollte geraten werden, kein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, bis sich herausgestellt hat, dass ihre Fähigkeit zur Durchführung solcher Aktivitäten nicht beeinträchtigt ist.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Nasopharyngitis, Somnolenz, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Schwindel. Das folgende Nebenwirkungsprofil basiert auf der Analyse



zusammengefasster placebokontrollierter klinischer Studien aller untersuchten Indikationen mit insgesamt 3416 Patienten, die mit Levetiracetam behandelt wurden. Diese Daten wurden mit Daten aus entsprechenden offenen Verlängerungsstudien sowie Erfahrungen aus der Anwendung von Levetiracetam seit der Markteinführung ergänzt. Das Unbedenklichkeitsprofil von Levetiracetam ist im Allgemeinen in den verschiedenen Altersgruppen (Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche) und unterschiedlichen zugelassenen Epilepsieindikationen ähnlich.

#### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen, die aus klinischen Studien (Erwachsene, Jugendliche, Kinder und Säuglinge ab 1 Monat) sowie aus der Zeit seit der Markteinführung berichtet wurden, nach Organklassen und Häufigkeit geordnet aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach absteigender Schwere geordnet aufgeführt und ihre Häufigkeitsangaben werden wie folgt definiert: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) und sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ).

<u>MedDRA Systemorganklasse</u>	<u>Häufigkeitsangaben</u>				
	<u>Sehr häufig</u>	<u>Häufig</u>	<u>Gelegentlich</u>	<u>Selten</u>	<u>Sehr selten</u>
<u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u>	Nasopharyngitis			Infektion	
<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u>			Thrombozytopenie, Leukopenie	Panzytopenie, Neutropenie, Agranulozytose	
<u>Erkrankungen des Immunsystems</u>				Arzneimittelerxanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Überempfindlichkeit (einschließlich Angioödem und Anaphylaxie)	
<u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u>		Anorexie	Gewichtsverlust, Gewichtszunahme	Hyponatriämie	
<u>Psychiatrische Erkrankungen</u>		Depression, Feindseligkeit / Aggression, Angst, Insomnie, Nervosität / Reizbarkeit	Suizidversuch, suizidale Gedanken, psychotische Störungen, anormales Verhalten, Halluzination, Wut, Konfusion, Panikattacke, emotionale Labilität / Stimmungsschwankungen, Agitiertheit	Suizid, Persönlichkeitsstörungen, anormales Denken, Delirium	Zwangsstörung**

<u>MedDRA Systemorganklasse</u>	<u>Häufigkeitsangaben</u>				
	<u>Sehr häufig</u>	<u>Häufig</u>	<u>Gelegentlich</u>	<u>Selten</u>	<u>Sehr selten</u>
<u>Erkrankungen des Nervensystems</u>	Somnolenz, Kopfschmerzen	Konvulsion, Gleichgewichtsstörungen, Schwindel, Lethargie, Tremor	Amnesie, Beeinträchtigung des Gedächtnisses, Koordinationsstörungen / Ataxie, Parästhesie, Aufmerksamkeitsstörungen	Choreoathetose, Dyskinesie, Hyperkinesie, Gangstörungen, Enzephalopathie, Verschlechterung von Anfällen, malignes neuroleptisches Syndrom*	
<u>Augenerkrankungen</u>			Diplopie, verschwommenes Sehen		
<u>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</u>		Drehschwindel			
<u>Herzerkrankungen</u>				verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm	
<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</u>		Husten			
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>		Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Erbrechen, Nausea		Pankreatitis	
<u>Leber- und Gallenerkrankungen</u>			anormaler Leberfunktionstest	Leberversagen, Hepatitis	
<u>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</u>				Akute Nierenschädigung	
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</u>		Rash	Alopezie, Ekzem, Juckreiz	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme	
<u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</u>			Muskelschwäche, Myalgie	Rhabdomyolyse, erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut*	

MedDRA Systemorganklas se	<u>Häufigkeitsangaben</u>				<u>Sehr selten</u>
	<u>Sehr häufig</u>	<u>Häufig</u>	<u>Gelegentlich</u>	<u>Selten</u>	
<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungso rt</u>		Asthenie/ Müdigkeit			
<u>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</u>			Verletzung		

\* Prävalenz erheblich höher in japanischen Patienten verglichen mit nicht japanischen Patienten.

\*\* Im Rahmen der Überwachung nach Markteinführung wurden bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Zwangsstörungen oder psychiatrischen Erkrankungen sehr seltene Fälle einer Entwicklung von Zwangsstörungen beobachtet.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Das Risiko einer Anorexie ist höher, wenn Levetiracetam zusammen mit Topiramamat angewendet wird. In mehreren Fällen von Haarausfall wurde nach dem Absetzen von Levetiracetam eine Besserung beobachtet.

Bei einigen Fällen einer Panzytopenie wurde eine Knochenmarksdepression festgestellt.

Fälle einer Enzephalopathie traten im Allgemeinen zu Beginn der Behandlung (wenige Tage bis zu einigen Monaten) auf und waren nach dem Absetzen der Behandlung reversibel.

#### Kinder und Jugendliche

In placebokontrollierten und offenen Verlängerungsstudien wurden 190 Patienten im Alter von 1 Monat bis unter 4 Jahren mit Levetiracetam behandelt. Sechzig dieser Patienten wurden in placebokontrollierten Studien mit Levetiracetam behandelt. In placebokontrollierten und offenen Verlängerungsstudien wurden 645 Patienten im Alter von 4 bis 16 Jahren mit Levetiracetam behandelt. 233 dieser Patienten wurden in placebokontrollierten Studien mit Levetiracetam behandelt. Die Daten beider pädiatrischen Altersgruppen wurden mit Daten aus der Anwendung von Levetiracetam seit der Markteinführung ergänzt.

Zusätzlich wurden in einer Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung 101 Kleinkinder unter 12 Monaten behandelt. Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken zu Levetiracetam für Kinder unter 12 Monaten mit Epilepsie identifiziert.

Das Nebenwirkungsprofil von Levetiracetam ist im Allgemeinen in den verschiedenen Altersgruppen und zugelassenen Epilepsieindikationen ähnlich. Ergebnisse zur Sicherheit aus placebokontrollierten klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen stimmten mit denen Erwachsener überein, mit Ausnahme von Nebenwirkungen, die das Verhalten und die Psyche betreffen. Diese traten häufiger bei Kindern als bei Erwachsenen auf. Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 16 Jahren traten Erbrechen (sehr häufig, 11,2 %), Agitiertheit (häufig, 3,4 %), Stimmungsschwankungen (häufig, 2,1 %), emotionale Labilität (häufig, 1,7 %), Aggression (häufig, 8,2 %), anormales Verhalten (häufig, 5,6 %) und Lethargie (häufig, 3,9 %) häufiger als in anderen Altersgruppen oder im gesamten Nebenwirkungsprofil auf. Bei Säuglingen und Kindern im Alter von 1 Monat bis unter 4 Jahren traten Reizbarkeit (sehr häufig, 11,7 %) und Koordinationsstörungen (häufig, 3,3 %) häufiger als in anderen Altersgruppen oder im gesamten Nebenwirkungsprofil auf.

In einer doppelblinden, placebokontrollierten pädiatrischen Studie zur Sicherheit, die auf „Nicht-Unterlegenheit“ prüfte, wurde beurteilt, welche kognitiven und neuropsychologischen Wirkungen Levetiracetam auf Kinder im Alter von 4 bis 16 Jahren, die an partiellen Anfällen leiden, hat. Keppra war im Vergleich zu Placebo gleichwertig in Bezug auf die Differenz zu den Ausgangswerten des „Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite score“ in der „per-protocol“ Patientenpopulation. Ergebnisse, die sich auf das Verhalten und die Gefühlslage bezogen, deuten darauf hin, dass sich aggressives Verhalten bei den mit Levetiracetam behandelten Patienten unter standardisierten Bedingungen gemessen mit einer validierten Messskala (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist) verschlechterte. Allerdings zeigten Studienteilnehmer, die Levetiracetam während der offenen Langzeit-Nachbeobachtungsstudie einnahmen, im Durchschnitt keine Verschlechterung des Verhaltens und der Gefühlslage; insbesondere die Ergebnisse für aggressives Verhalten waren nicht schlechter als die Ausgangswerte.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### Symptome

Bei Überdosierung von Keppra wurde Somnolenz, Agitiertheit, Aggression, herabgesetztes Bewusstsein, Atemdepression und Koma beobachtet.

### Behandlung einer Überdosierung

Nach einer akuten Überdosierung kann der Magen durch Magenspülung oder durch Auslösen von Erbrechen entleert werden. Ein spezifisches Antidot für Levetiracetam ist nicht bekannt. Die Behandlung einer Überdosierung erfolgt symptomatisch und kann eine Hämodialyse einschließen. Die Extraktionsrate bei Dialyse beträgt für Levetiracetam 60 % und für den primären Metaboliten 74 %.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX14.

Der Wirkstoff Levetiracetam ist ein Pyrrolidon-Derivat (*S*-Enantiomer des  $\alpha$ -Ethyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid) und chemisch nicht mit bekannten Antiepileptika verwandt.

### Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Levetiracetam muss noch vollständig aufgeklärt werden. *In-vitro*- und *In-vivo*-Experimente deuten darauf hin, dass Levetiracetam grundlegende Zellfunktionen und die normale Neurotransmission nicht verändert.

*In-vitro*-Studien zeigen, dass Levetiracetam die intraneuronalen  $\text{Ca}^{2+}$ -Spiegel beeinflusst, indem der durch N-Typ-Kanäle vermittelte  $\text{Ca}^{2+}$ -Strom partiell inhibiert sowie die Freisetzung von  $\text{Ca}^{2+}$  aus intraneuronalen Speichern vermindert wird. Weiterhin kehrt es partiell die Reduktion der GABA- und Glycin-gesteuerten Ströme um, die durch Zink und  $\beta$ -Carboline induziert wird. Darüber hinaus wurde in *In-vitro*-Studien gezeigt, dass Levetiracetam an eine spezifische Stelle im Hirngewebe von Nagern bindet. Bei dieser Bindungsstelle handelt es sich um das synaptische Vesikelprotein 2A, von dem angenommen wird, dass es an der Vesikelfusion und der Exozytose von Neurotransmittern beteiligt ist. Levetiracetam und verwandte Analoga weisen bei der Bindungsaffinität zum synaptischen Vesikelprotein 2A eine Rangfolge auf, die im audiogenen Epilepsie-Modell an der Maus mit der

Potenz ihres antikonvulsiven Schutzes korreliert ist. Dieser Befund weist darauf hin, dass die Interaktion zwischen Levetiracetam und dem synaptischen Vesikelprotein 2A zu dem antiepileptischen Wirkmechanismus des Arzneimittels beizutragen scheint.

### Pharmakodynamische Wirkungen

Levetiracetam gewährt in einer Vielzahl von Tiermodellen für partielle und primär generalisierte Anfälle einen Anfallsschutz, ohne einen prokonvulsiven Effekt zu haben. Der primäre Metabolit ist inaktiv.

Das breite pharmakologische Profil von Levetiracetam wurde durch die Aktivität sowohl bei partiellen als auch bei generalisierten Epilepsien (epileptiforme Entladung / photoparoxysmale Response) beim Menschen bestätigt.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

*Zusatzbehandlung partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie*

Bei Erwachsenen wurde die Wirksamkeit von Levetiracetam in 3 doppelblinden, placebokontrollierten Studien mit 1 000 mg, 2 000 mg oder 3 000 mg/Tag, aufgeteilt auf 2 Einzeldosen, und einer Behandlungsdauer von bis zu 18 Wochen nachgewiesen. In einer zusammenfassenden Analyse betrug der prozentuale Anteil der Patienten, bei dem auf stabiler Dosis (12/14 Wochen) eine Anfallsfrequenzreduktion partieller Anfälle pro Woche von 50 % oder mehr im Vergleich zur Baseline erzielt wurde, 27,7 % bei Patienten mit 1 000 mg, 31,6 % bei Patienten mit 2 000 mg bzw. 41,3 % bei Patienten mit 3 000 mg Levetiracetam und 12,6 % bei Patienten, die Placebo erhielten.

### Kinder und Jugendliche

Bei Kindern (4 bis 16 Jahre) wurde die Wirksamkeit von Levetiracetam in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit 198 Patienten und einer Behandlungsdauer von 14 Wochen nachgewiesen. In dieser Studie erhielten die Patienten Levetiracetam in einer festen Dosierung von 60 mg/kg/Tag (aufgeteilt auf 2 Einzeldosen).

Bei 44,6 % der mit Levetiracetam und 19,6 % der mit Placebo behandelten Patienten war die Häufigkeit der partiellen Anfälle pro Woche im Vergleich zur Baseline um 50 % oder mehr reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 11,4 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 7,2 % für mindestens 1 Jahr anfallsfrei.

Bei pädiatrischen Patienten (1 Monat bis unter 4 Jahren) wurde die Wirksamkeit von Levetiracetam in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit 116 Patienten und einer Behandlungsdauer von 5 Tagen nachgewiesen. In dieser Studie erhielten die Patienten in Übereinstimmung mit ihrer altersabhängigen Dosierungsempfehlung eine Tagesdosis von 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg oder 50 mg/kg der Lösung zum Einnehmen. In dieser Studie wurde bei Säuglingen ab 1 Monat bis unter 6 Monaten eine Dosis von 20 mg/kg/Tag, die auf 40 mg/kg/Tag gesteigert wurde, verwendet. Bei Säuglingen und Kleinkindern ab 6 Monaten bis unter 4 Jahren wurde eine Dosis von 25 mg/kg/Tag, die bis auf 50 mg/kg/Tag gesteigert wurde, verwendet. Die Gesamttagesdosis wurde auf 2 Einzeldosen aufgeteilt.

Die primäre Wirksamkeitsvariable war der prozentuale Anteil der Patienten, die im Vergleich zum Ausgangswert eine Reduktion der Anfallsfrequenz von täglichen partiellen Anfällen von mindestens 50 % hatten. Diese wurde durch einen verblindeten, zentralen Befunder auf der Basis von 48-Stunden Video-EEGs ausgewertet. Die Bewertung der Wirksamkeit basierte auf den 24-Stunden Video-EEGs von 109 Patienten, die zu Beginn und zu den Beobachtungszeitpunkten aufgezeichnet wurden. 43,6 % der mit Levetiracetam behandelten Patienten und 19,6 % der Patienten, die Placebo erhielten, sprachen auf die Behandlung an. Die Ergebnisse sind konsistent über die verschiedenen Altersgruppen. Wurde die Behandlung über einen längeren Zeitraum weitergeführt, waren 8,6 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 7,8 % der Patienten für mindestens 1 Jahr anfallsfrei.

35 Kleinkinder unter 1 Jahr mit partiellen Anfällen wurden im Rahmen placebokontrollierter klinischer Studien behandelt. Hiervon waren nur 13 jünger als 6 Monate.

### *Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Patienten ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie*

Die Wirksamkeit von Levetiracetam als Monotherapie wurde in einer Nicht-Unterlegenheits-Studie im Vergleich zu kontrolliert freigesetztem Carbamazepin (controlled release, CR) in einem doppelblinden Parallelgruppen-Design bei 576 Patienten ab 16 Jahren mit neu oder kürzlich diagnostizierter Epilepsie nachgewiesen. Die Patienten mussten entweder nicht-provozierte partielle Anfälle oder generalisierte tonisch-klonische Anfälle aufweisen. Die Patienten wurden auf 400 – 1 200 mg Carbamazepin CR/Tag oder auf 1 000 – 3 000 mg Levetiracetam/Tag randomisiert. Die Dauer der Behandlung betrug je nach Ansprechen bis zu 121 Wochen.

Bei 73,0 % der mit Levetiracetam und 72,8 % der mit Carbamazepin CR behandelten Patienten wurde Anfallsfreiheit von 6 Monaten erreicht; der berechnete absolute Unterschied zwischen den Behandlungen betrug 0,2 % (95 % KI: -7,8; 8,2). Mehr als die Hälfte der Patienten blieb für 12 Monate anfallsfrei (56,6 % der mit Levetiracetam bzw. 58,5 % der mit Carbamazepin CR behandelten Patienten).

In einer Studie, die die Anwendung in der klinischen Praxis widerspiegelte, konnte bei einer begrenzten Anzahl von Patienten, die auf eine Zusatztherapie mit Levetiracetam ansprachen, die antiepileptische Komedikation abgesetzt werden (36 von 69 erwachsenen Patienten).

### *Zusatzbehandlung myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit juveniler myoklonischer Epilepsie*

Die Wirksamkeit von Levetiracetam wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit einer Dauer von 16 Wochen bei Patienten ab 12 Jahren, die an verschiedenen Syndromen idiopathischer generalisierter Epilepsie mit myoklonischen Anfällen litten, nachgewiesen. Die Mehrzahl der Patienten hatte juvenile myoklonische Epilepsie.

In dieser Studie betrug die Levetiracetam-Dosis 3 000 mg/Tag, die auf 2 Einzeldosen aufgeteilt wurde. Bei 58,3 % der mit Levetiracetam und 23,3 % der mit Placebo behandelten Patienten wurden die Tage mit myoklonischen Anfällen pro Woche um mindestens 50 % reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 28,6 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 21,0 % der Patienten für mindestens 1 Jahr frei von myoklonischen Anfällen.

### *Zusatzbehandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie*

Die Wirksamkeit von Levetiracetam wurde in einer 24-wöchigen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie nachgewiesen, die Erwachsene, Jugendliche und eine begrenzte Anzahl von Kindern einschloss, die an verschiedenen Syndromen idiopathischer generalisierter Epilepsie mit primär generalisierten tonisch-klonischen (PGTC) Anfällen (juvenile myoklonische Epilepsie, juvenile Absencen-Epilepsie, Absencen-Epilepsie des Kindesalters oder Epilepsie mit Aufwach-Grand-Mal) litten. In dieser Studie betrug die Levetiracetam-Dosis für Erwachsene und Jugendliche 3 000 mg/Tag und für Kinder 60 mg/kg/Tag, jeweils aufgeteilt auf 2 Einzeldosen.

Bei 72,2 % der mit Levetiracetam und 45,2 % der mit Placebo behandelten Patienten wurde die Häufigkeit der PGTC-Anfälle pro Woche um 50 % oder mehr reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 47,4 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 31,5 % der Patienten für mindestens 1 Jahr frei von tonisch-klonischen Anfällen.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Levetiracetam ist eine sehr gut lösliche und membrangängige Substanz. Das pharmakokinetische Profil ist dosislinear bei geringer intra- und interindividueller Variabilität. Die Clearance verändert sich nach wiederholter Anwendung nicht. Es gibt keinen Hinweis auf relevante geschlechts- oder rassenspezifische Unterschiede oder zirkadiane Schwankungen. Das pharmakokinetische Profil bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Epilepsie ist vergleichbar.

Aufgrund der vollständigen und linearen Resorption von Levetiracetam ist es möglich, die Plasmaspiegel anhand der oralen Dosis (mg/kg Körpergewicht) vorherzusagen. Es ist daher nicht notwendig, die Plasmaspiegel von Levetiracetam zu überwachen.

Bei Erwachsenen und Kindern wurde eine signifikante Korrelation zwischen den Speichel- und Plasmakonzentrationen gezeigt (das Verhältnis der Speichel-/Plasmakonzentration betrug 1 bis 1,7 für die orale Tablettenformulierung und 4 Stunden nach Einnahme der Dosis für die Lösung).

### Erwachsene und Jugendliche

#### Resorption

Levetiracetam wird nach oraler Gabe rasch resorbiert. Die orale absolute Bioverfügbarkeit beträgt nahezu 100 %.

Maximale Plasmakonzentrationen ( $C_{max}$ ) werden 1,3 Stunden nach der Einnahme erzielt. Bei einer zweimal täglichen Gabe wird die Steady-State-Konzentration nach 2 Tagen erreicht.

Die maximalen Plasmakonzentrationen ( $C_{max}$ ) betragen etwa 31 bzw. 43 µg/ml nach einer Einmalgabe von 1 000 mg bzw. nach der wiederholten Gabe von 1 000 mg zweimal täglich.

Das Ausmaß der Resorption ist dosisunabhängig und wird durch Nahrungsmittel nicht beeinflusst.

#### Verteilung

Zur Verteilung von Levetiracetam im menschlichen Gewebe liegen keine Daten vor.

Weder Levetiracetam noch sein primärer Metabolit werden signifikant an Plasmaproteine gebunden (< 10 %).

Das Verteilungsvolumen von Levetiracetam beträgt annähernd 0,5 bis 0,7 l/kg, ein Wert, der nahe am Volumen des Gesamtkörperwassers liegt.

#### Biotransformation

Im Menschen wird Levetiracetam nicht extensiv metabolisiert. Der Hauptmetabolisierungsweg ist die enzymatische Hydrolyse der Acetamidgruppe von Levetiracetam (24 % der Dosis). Bei der Bildung des primären Metaboliten, ucb L057, sind keine Isoformen des Cytochrom P<sub>450</sub>-Systems der Leber beteiligt. Die Hydrolyse der Acetamidgruppe erfolgt in vielen verschiedenen Geweben einschließlich der zellulären Blutbestandteile. Der Metabolit ucb L057 ist pharmakologisch inaktiv.

Weiterhin wurden zwei Nebenmetaboliten identifiziert. Der eine entsteht durch Hydroxylierung des Pyrrolidonrings (1,6 % der Dosis), der andere durch Öffnung des Pyrrolidonrings (0,9 % der Dosis). Weitere, nicht-identifizierte Abbauprodukte haben einen Anteil von lediglich 0,6 % der Dosis.

Weder für Levetiracetam noch für seinen primären Metaboliten wurde *in vivo* eine Umwandlung der Enantiomere ineinander festgestellt.

*In vitro* hemmte Levetiracetam sowie sein primärer Metabolit weder die wichtigsten menschlichen Cytochrom P<sub>450</sub>-Isoformen der Leber (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 1A2) noch die Glucuronyltransferase (UGT1A1 und UGT1A6) oder die Aktivität der Epoxidhydroxylase. Weiterhin beeinflusst Levetiracetam nicht die *In-vitro*-Glucuronidierung von Valproinsäure.

In Kulturen menschlicher Hepatozyten hatte Levetiracetam eine geringe oder keine Wirkung auf CYP1A2, SULT1E1 oder UGT1A1. Levetiracetam verursachte eine leichte Induktion von CYP2B6 und CYP3A4. Die *In-vitro*-Daten und die *In-vivo*-Interaktionsdaten nach oral verabreichten Kontrazeptiva, Digoxin und Warfarin zeigen, dass *in vivo* keine signifikante Enzyminduktion zu erwarten ist. Deshalb sind Wechselwirkungen zwischen Keppra und anderen Arzneimitteln oder umgekehrt unwahrscheinlich.

## Elimination

Die Plasmahalbwertszeit bei Erwachsenen beträgt  $7 \pm 1$  Stunden und wird weder durch die Dosis noch durch die Art der Anwendung oder wiederholte Anwendung beeinflusst. Die mittlere Gesamtkörperclearance beträgt 0,96 ml/min/kg.

Die Ausscheidung erfolgt mit ca. 95 % der Dosis hauptsächlich über den Urin (annähernd 93 % der Dosis werden innerhalb von 48 Stunden ausgeschieden). Lediglich 0,3 % der Dosis werden mit den Faeces ausgeschieden.

Die kumulierte renale Ausscheidung von Levetiracetam und seinem primären Metaboliten innerhalb der ersten 48 Stunden liegt bei 66 % bzw. 24 % der verabreichten Dosis.

Die renale Clearance von Levetiracetam und ucb L057 beträgt 0,6 bzw. 4,2 ml/min/kg. Diese Werte deuten darauf hin, dass Levetiracetam über glomeruläre Filtration mit anschließender tubulärer Rückresorption ausgeschieden wird, während der primäre Metabolit glomerulär filtriert und zusätzlich noch aktiv tubulär sezerniert wird. Die Elimination von Levetiracetam korreliert mit der Kreatinin-Clearance.

## Ältere Patienten

Die Halbwertszeit von Levetiracetam verlängert sich bei älteren Patienten um etwa 40 % (10 bis 11 Stunden). Dies hängt mit der verminderten Nierenfunktion in dieser Personengruppe zusammen (siehe Abschnitt 4.2).

## Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Gesamtkörperclearance von Levetiracetam und seinem primären Metaboliten korreliert mit der Kreatinin-Clearance. Es wird daher empfohlen, die tägliche Erhaltungsdosis von Keppra entsprechend der Kreatinin-Clearance bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei anurischen erwachsenen Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium beträgt die Halbwertszeit ca. 25 Stunden zwischen zwei Dialysevorgängen bzw. 3,1 Stunden während einer Dialyse.

Während einer typischen, 4-stündigen Dialyse werden 51 % der Levetiracetam-Dosis aus dem Plasma entfernt.

## Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion ist die Clearance von Levetiracetam nur unwesentlich verändert. Dagegen ist bei den meisten Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung aufgrund einer gleichzeitig vorliegenden Beeinträchtigung der Nierenfunktion die Clearance von Levetiracetam um mehr als 50 % herabgesetzt (siehe Abschnitt 4.2).

## Kinder und Jugendliche

### *Kinder (4 bis 12 Jahre)*

Nach oraler Anwendung einer Einzeldosis von 20 mg/kg bei Kindern mit Epilepsie (6 bis 12 Jahre) beträgt die Halbwertszeit von Levetiracetam 6,0 Stunden. Die Gesamtkörperclearance ist um etwa 30 % höher als bei erwachsenen Epilepsiepatienten.

Nach wiederholter oraler Anwendung (20 mg bis 60 mg/kg/Tag) bei Kindern mit Epilepsie (4 bis 12 Jahre) wurde Levetiracetam schnell resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen wurden 0,5 bis 1,0 Stunde nach der Dosisgabe beobachtet. Bezüglich der maximalen Plasmakonzentrationen und der AUC-Werte (Fläche unter der Kurve) wurden lineare und dosis-proportionale Anstiege beobachtet. Die Eliminationshalbwertszeit betrug etwa 5 Stunden. Die scheinbare Körperclearance betrug 1,1 ml/min/kg.



### *Säuglinge und Kinder (1 Monat bis unter 4 Jahre)*

Nach Anwendung einer Einzeldosis (20 mg/kg) einer 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen bei Kindern mit Epilepsie (1 Monat bis 4 Jahre) wurde Levetiracetam schnell resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen wurden etwa 1 Stunde nach der Dosisgabe beobachtet. Die pharmakokinetischen Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Halbwertszeit kürzer (5,3 h) als bei Erwachsenen (7,2 h) und die scheinbare Clearance schneller (1,5 ml/min/kg) als bei Erwachsenen (0,96 ml/min/kg) war.

In populationspharmakokinetischen Untersuchungen bei Patienten ab 1 Monat bis zu 16 Jahren korrelierte das Körpergewicht signifikant mit der scheinbaren Körperclearance (die Clearance wurde mit zunehmendem Körpergewicht größer) und dem scheinbaren Verteilungsvolumen. Das Alter hatte ebenfalls Einfluss auf beide Parameter. Dieser Effekt war besonders ausgeprägt bei Säuglingen, ließ mit zunehmendem Alter nach und wurde vernachlässigbar ab dem Alter von ungefähr 4 Jahren.

In beiden populationspharmakokinetischen Untersuchungen wurde eine 20%ige Steigerung der scheinbaren Körperclearance von Levetiracetam beobachtet, wenn es zusammen mit einem enzym-induzierenden Antiepileptikum verabreicht wurde.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten kein besonderes Risiko für den Menschen erkennen.

Nebenwirkungen, die bei Ratten und in geringerem Ausmaß auch bei Mäusen nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auftraten, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, jedoch als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, waren Leberveränderungen, die auf eine adaptive Reaktion hinweisen wie z. B. erhöhtes Lebergewicht, zentrolobuläre Hypertrophie, Fettinfiltration und erhöhte Leberenzyme im Plasma.

Bei einer Dosis von bis zu 1 800 mg/kg/Tag (6-fache MRHD basierend auf einer Exposition in mg/m<sup>2</sup>) wurde bei Ratten weder in der Eltern- noch in der F1-Generation eine Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fertilität oder des Fortpflanzungsverhaltens beobachtet.

Zwei embryofetale Entwicklungsstudien (EFD) in Ratten wurden mit Dosen von 400, 1 200 und 3 600 mg/kg/Tag durchgeführt. Nur in einer der beiden EFD Studien zeigte sich bei der höchsten Dosis von 3 600 mg/kg/Tag, eine leichte Verringerung des Gewichts der Feten verbunden mit einem marginalen Anstieg von Skelettveränderungen bzw. geringfügigen Anomalien. Es wurde kein Einfluss auf die Embryosterblichkeit und keine erhöhte Missbildungsrate beobachtet. Der NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) lag für schwangere weibliche Ratten bei 3 600 mg/kg/Tag (12-fache MRHD auf Basis von mg/m<sup>2</sup>) und für die Feten bei 1 200 mg/kg/Tag.

Vier embryofetale Entwicklungsstudien wurden in Kaninchen mit Dosen von 200, 600, 800, 1 200 und 1 800 mg/kg/Tag durchgeführt. Bei einer Dosis von 1 800 mg/kg/Tag wurde eine deutliche maternale Toxizität beobachtet und ein verringertes Gewicht der Feten, das mit einer Zunahme von kardiovaskulären und skelettalen Anomalien assoziiert war. Der NOAEL lag bei Muttertieren unter 200 mg/kg/Tag und bei 200 mg/kg/Tag bei den Feten (entspricht der MRHD auf Basis von mg/m<sup>2</sup>). Eine peri- und postnatale Entwicklungsstudie wurde in Ratten durchgeführt, denen Levetiracetam in Dosen von 70, 350 und 1 800 mg/kg/Tag verabreicht wurde. Der NOAEL der Muttertiere (F0) und der direkten Nachkommen (F1) lag bei  $\geq 1 800$  mg/kg/Tag bezogen auf die Überlebensrate, das Wachstum und die Entwicklung bis zum Zeitpunkt des Entwöhnens (6-fache MRHD auf Basis von mg/m<sup>2</sup>).

Neonatale und juvenile tierexperimentelle Studien bei Ratten und Hunden zeigten, dass bei keinem der Standardendpunkte bezüglich Entwicklung und Reife unerwünschte Effekte bei Dosen bis zu 1 800 mg/kg/Tag beobachtet wurden (6 bis 17-fache MRHD auf Basis von mg/m<sup>2</sup>).

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Tablettenkern:

Croscarmellose-Natrium

Macrogol 6 000

Hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug:

Polyvinylalkohol, part. hydrolysiert

Titandioxid (E 171)

Macrogol 3350

Talkum

Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminium/PVC-Blisterpackungen zu 20, 30, 50, 60, 100 Filmtabletten und Bündelpackungen mit 200 (2 Packungen mit 100) Filmtabletten in Faltschachteln verpackt.

Aluminium/PVC perforierter Blister zur Abgabe von Einzeldosen mit 100 x 1 Filmtablette in Faltschachteln verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brüssel

Belgien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. September 2000  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. August 2015

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Keppra 500 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 500 mg Levetiracetam.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Gelb, 16 mm lang, mit Bruchkerbe und Prägung des Codes „ucb“ und „500“ auf einer Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Keppra ist zur Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie indiziert.

Keppra ist indiziert zur Zusatzbehandlung

- partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie.
- myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit juveniler myoklonischer Epilepsie.
- primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

##### *Partielle Anfälle*

Die empfohlene Dosierung für eine Monotherapie (ab 16 Jahren) ist dieselbe wie für eine Zusatzbehandlung, wie im Folgenden beschrieben.

##### *Alle Indikationen*

*Erwachsene (≥ 18 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht*

Die therapeutische Initialdosis beträgt zweimal täglich 500 mg. Mit dieser Dosis kann ab dem ersten Behandlungstag begonnen werden. Basierend auf der Beurteilung des Arztes bezüglich einer Verringerung von Anfällen gegenüber möglichen Nebenwirkungen kann allerdings auch eine geringere Initialdosis von 250 mg zweimal täglich verabreicht werden. Diese kann nach zwei Wochen auf 500 mg zweimal täglich erhöht werden.

Je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Tagesdosis bis auf zweimal täglich 1 500 mg gesteigert werden. Dosiserhöhungen bzw. -reduzierungen können in Schritten von zweimal täglich 250 mg oder 500 mg alle zwei bis vier Wochen vorgenommen werden.

*Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit weniger als 50 kg Körpergewicht und Kinder ab einem Alter von 1 Monat*

Der Arzt sollte die entsprechend Alter, Körpergewicht und erforderlicher Dosis am besten geeignete Darreichungsform, Packungsgröße und Arzneimittelstärke verordnen. Für Dosisanpassungen gemäß Körpergewicht ist der Abschnitt *Kinder und Jugendliche* zu beachten.

#### Beendigung der Behandlung

Falls Levetiracetam abgesetzt werden muss, sollte dies ausschleichend erfolgen (z. B. bei Erwachsenen und Jugendlichen, die mehr als 50 kg wiegen: Verminderung der Dosis um zweimal täglich 500 mg alle zwei bis vier Wochen; bei Säuglingen älter als 6 Monate, Kindern und Jugendlichen, die weniger als 50 kg wiegen: die Dosisverminderung sollte nicht mehr als 10 mg/kg zweimal täglich alle 2 Wochen betragen; bei Säuglingen unter 6 Monaten: die Dosisverminderung sollte nicht mehr als 7 mg/kg zweimal täglich alle 2 Wochen betragen).

#### Spezielle Patientengruppen

##### *Ältere Patienten (ab 65 Jahren)*

Bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe „Eingeschränkte Nierenfunktion“).

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Die Tagesdosis muss individuell entsprechend der Nierenfunktion festgelegt werden.

Die Dosisanpassung bei erwachsenen Patienten sollte gemäß der folgenden Tabelle vorgenommen werden. Bei der Anwendung dieser Tabelle zur Dosisanpassung muss der Wert der Kreatinin-Clearance (CLcr) des Patienten in ml/min abgeschätzt werden. Die CLcr in ml/min kann für Erwachsene und Jugendliche, die mehr als 50 kg wiegen, aus dem Serum-Kreatinin (mg/dl) nach folgender Formel bestimmt werden:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{Alter (Jahre)}] \times \text{Gewicht (kg)}}{72 \times \text{Serum-Kreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ bei Frauen})$$

Die Kreatinin-Clearance wird wie folgt an die Körperoberfläche (KO) angepasst:

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

Dosisanpassung bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die mehr als 50 kg wiegen

Gruppe	Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dosis und Einnahmehäufigkeit
Normal	≥ 80	500 bis 1 500 mg zweimal täglich
Leicht	50-79	500 bis 1 000 mg zweimal täglich
Mäßig	30-49	250 bis 750 mg zweimal täglich
Schwer	< 30	250 bis 500 mg zweimal täglich
Dialysepflichtige Patienten <sup>(1)</sup>	-	500 bis 1 000 mg einmal täglich <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Am ersten Tag der Behandlung mit Levetiracetam wird eine Initialdosis von 750 mg empfohlen.

<sup>(2)</sup> Nach der Dialyse wird eine zusätzliche Dosis von 250 bis 500 mg empfohlen.

Bei Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Levetiracetam-Dosis entsprechend der Nierenfunktion angepasst werden, da die Levetiracetam-Clearance mit der Nierenfunktion korreliert.

Diese Empfehlung basiert auf einer Studie bei erwachsenen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Die CLcr in ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kann für Jugendliche, Kinder und Säuglinge aus dem Serum-Kreatinin (mg/dl) nach folgender Formel (Schwartz-Formel) bestimmt werden:

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

ks = 0,45 für voll ausgetragene Säuglinge und Kleinkinder bis zu 1 Jahr; ks = 0,55 für Kinder unter 13 Jahren und weibliche Jugendliche; ks = 0,7 für männliche Jugendliche.

Dosisanpassung bei Säuglingen, Kindern und jugendlichen Patienten, die weniger als 50 kg wiegen, mit eingeschränkter Nierenfunktion

Gruppe	Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Dosis und Einnahmehäufigkeit <sup>(1)</sup>	
		Säuglinge von 1 Monat bis unter 6 Monaten	Säuglinge und Kleinkinder von 6 bis 23 Monaten, Kinder und Jugendliche unter 50 kg Körpergewicht
Normal	≥ 80	7 bis 21 mg/kg (0,07 bis 0,21 ml/kg) zweimal täglich	10 bis 30 mg/kg (0,10 bis 0,30 ml/kg) zweimal täglich
Leicht	50-79	7 bis 14 mg/kg (0,07 bis 0,14 ml/kg) zweimal täglich	10 bis 20 mg/kg (0,10 bis 0,20 ml/kg) zweimal täglich
Mäßig	30-49	3,5 bis 10,5 mg/kg (0,035 bis 0,105 ml/kg) zweimal täglich	5 bis 15 mg/kg (0,05 bis 0,15 ml/kg) zweimal täglich
Schwer	< 30	3,5 bis 7 mg/kg (0,035 bis 0,07 ml/kg) zweimal täglich	5 bis 10 mg/kg (0,05 bis 0,10 ml/kg) zweimal täglich
Dialysepflichtige Patienten	--	7 bis 14 mg/kg (0,07 bis 0,14 ml/kg) einmal täglich <sup>(2) (4)</sup>	10 bis 20 mg/kg (0,10 bis 0,20 ml/kg) einmal täglich <sup>(3) (5)</sup>

<sup>(1)</sup> Für Dosierungen unter 250 mg, für Dosierungen, die kein Vielfaches von 250 mg sind, oder wenn die Dosierempfehlung nicht durch die Einnahme mehrerer Tabletten erreicht werden kann und bei Patienten, die keine Tabletten einnehmen können, sollte Keppra Lösung zum Einnehmen verwendet werden.

<sup>(2)</sup> Am ersten Tag der Behandlung mit Levetiracetam wird eine Initialdosis von 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) empfohlen.

<sup>(3)</sup> Am ersten Tag der Behandlung mit Levetiracetam wird eine Initialdosis von 15 mg/kg (0,15 ml/kg) empfohlen.

<sup>(4)</sup> Nach der Dialyse wird eine zusätzliche Dosis von 3,5 bis 7 mg/kg (0,035 bis 0,07 ml/kg) empfohlen.

<sup>(5)</sup> Nach der Dialyse wird eine zusätzliche Dosis von 5 bis 10 mg/kg (0,05 bis 0,10 ml/kg) empfohlen.

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion kann die Kreatinin-Clearance zu einer Fehleinschätzung der Niereninsuffizienz führen. Daher wird eine Halbierung der täglichen Erhaltungsdosis empfohlen, wenn die Kreatinin-Clearance weniger als 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> beträgt.

## Kinder und Jugendliche

Der Arzt sollte die entsprechend Alter, Körpergewicht und erforderlicher Dosis am besten geeignete Darreichungsform, Packungsgröße und Arzneimittelstärke verordnen.

Die Filmtabletten sind nicht für die Anwendung bei Säuglingen und Kindern unter 6 Jahren geeignet. Keppra Lösung zum Einnehmen ist die geeignete Darreichungsform für diese Patientengruppe. Des Weiteren sind die verfügbaren Tablettenstärken nicht geeignet für die Initialbehandlung von Kindern, die weniger als 25 kg wiegen, von Patienten, die keine Tabletten einnehmen können, oder für die Anwendung von Dosierungen unter 250 mg. In all diesen Fällen sollte Keppra Lösung zum Einnehmen verwendet werden.

### *Monotherapie*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Keppra als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

*Jugendliche (16 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht mit partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei neu diagnostizierter Epilepsie*

siehe obiger Abschnitt für *Erwachsene ( $\geq 18$  Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht*

*Zusatzbehandlung für Säuglinge im Alter von 6 bis 23 Monaten, Kinder (2 bis 11 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit einem Körpergewicht unter 50 kg*

Keppra Lösung zum Einnehmen ist die bevorzugte Darreichungsform für Säuglinge und Kinder unter 6 Jahren.

Bei Kindern ab 6 Jahren, sollte für Dosierungen unter 250 mg, für Dosierungen, die kein Vielfaches von 250 mg sind, oder wenn die Dosierempfehlung nicht durch die Einnahme mehrerer Tabletten erreicht werden kann und bei Patienten, die keine Tabletten einnehmen können, Keppra Lösung zum Einnehmen verwendet werden.

Für alle Indikationen sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden. Die Anfangsdosis für Kinder und Jugendliche ab 25 kg Körpergewicht sollte 250 mg zweimal täglich und die Höchstdosis 750 mg zweimal täglich betragen.

Die Dosis für Kinder ab einem Gewicht von 50 kg ist für alle Indikationen dieselbe wie für Erwachsene.

siehe obiger Abschnitt für *Erwachsene ( $\geq 18$  Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht* für alle Indikationen

*Zusatzbehandlung für Säuglinge im Alter von 1 Monat bis unter 6 Monaten*

Die Lösung zum Einnehmen ist die geeignete Darreichungsform für Säuglinge.

## Art der Anwendung

Die Filmtabletten sind mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen. Sie können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Nach der oralen Verabreichung kann der bittere Geschmack von Levetiracetam wahrnehmbar sein. Die Tagesdosis wird auf zwei gleich große Einzeldosen verteilt.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff bzw. andere Pyrrolidon-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Anwendung von Levetiracetam bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann eine Dosisanpassung erfordern. Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen muss die Nierenfunktion überprüft werden, bevor die Dosis festgelegt wird (siehe Abschnitt 4.2).

### Akute Nierenschädigung

Die Anwendung von Levetiracetam wurde in sehr seltenen Fällen mit akuter Nierenschädigung in Zusammenhang gebracht. Diese kann nach wenigen Tagen bis zu mehreren Monaten auftreten.

### Blutbild

Seltene Fälle einer reduzierten Anzahl von Blutzellen (Neutropenie, Agranulozytose, Leukopenie, Thrombozytopenie und Panzytopenie) wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Levetiracetam beschrieben, in der Regel zu Beginn der Behandlung. Ein komplettes Blutbild wird bei Patienten mit erheblicher Schwäche, Pyrexie, wiederkehrenden Infektionen oder Koagulationsstörungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

### Suizid

Über Suizid, Suizidversuch, suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika (einschließlich Levetiracetam) behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter placebokontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Depression und/oder Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen von Depression und/oder Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

### Anormales und aggressives Verhalten

Levetiracetam kann zu psychotischen Symptomen und Verhaltensauffälligkeiten einschließlich Reizbarkeit und Aggressivität führen. Patienten, die mit Levetiracetam behandelt werden, sollten auf die Entwicklung psychiatrischer Anzeichen überwacht werden, die auf wesentliche Stimmungsänderungen und/oder Persönlichkeitsveränderungen hindeuten. Wenn solches Verhalten bemerkt wird, sollte eine Anpassung der Behandlung oder ein schrittweises Absetzen der Behandlung in Betracht gezogen werden. Falls ein Absetzen in Betracht gezogen wird, beachten Sie bitte Abschnitt 4.2.

### Verschlechterung von Anfällen

Wie bei anderen Arten von Antiepileptika kann es vorkommen, dass Levetiracetam in seltenen Fällen die Häufigkeit oder Schwere von Anfällen verschlechtert. Dieser paradoxe Effekt wurde meist im ersten Monat nach Beginn der Behandlung mit Levetiracetam oder nach Erhöhung der Dosis berichtet und war nach Absetzen oder Verringerung der Dosis reversibel. Den Patienten sollte geraten werden, bei einer Verschlechterung der Epilepsie unverzüglich ihren Arzt zu konsultieren.

Über mangelnde Wirksamkeit oder eine Verschlechterung der Anfälle wurde zum Beispiel bei Patienten mit Epilepsie, die mit Mutationen der Alpha-Untereinheit 8 des spannungsabhängigen Natriumkanals (SCN8A) assoziiert ist, berichtet.

### Verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm

Im Rahmen der Überwachung nach Markteinführung wurden seltene Fälle einer Verlängerung des QT-Intervalls im Elektrokardiogramm (EKG) beobachtet. Levetiracetam sollte mit Vorsicht eingesetzt werden bei Patienten mit einem verlängerten QTc-Intervall, bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die das QTc-Intervall beeinflussen, oder bei Patienten mit relevanten vorbestehenden Herzerkrankungen oder Elektrolytstörungen.



### Kinder und Jugendliche

Die Filmtabletten sind nicht für die Anwendung bei Säuglingen und Kindern unter 6 Jahren geeignet.

Die vorhandenen Daten bei Kindern lassen keinen Einfluss auf das Wachstum und die Pubertät vermuten. Allerdings sind Langzeiteffekte hinsichtlich Lernverhalten, Intelligenz, Wachstum, endokriner Funktion, Pubertät und Gebärfähigkeit bei Kindern nicht bekannt.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Antiepileptika

Die vorliegenden Daten aus klinischen Studien vor der Zulassung, die bei Erwachsenen durchgeführt wurden, deuten darauf hin, dass Levetiracetam die Serumkonzentrationen anderer vorhandener Antiepileptika (Phenytoin, Carbamazepin, Valproinsäure, Phenobarbital, Lamotrigin, Gabapentin und Primidon) nicht beeinflusste und dass diese ihrerseits die Pharmakokinetik von Levetiracetam nicht beeinflussten.

Wie bei Erwachsenen gibt es keine Evidenz für klinisch signifikante Arzneimittelinteraktionen bei pädiatrischen Patienten, die bis zu 60 mg/kg/Tag Levetiracetam erhielten.

Eine retrospektive Beurteilung der pharmakokinetischen Interaktionen bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie (4 bis 17 Jahre) bestätigte, dass die Zusatzbehandlung mit oral angewendetem Levetiracetam die Steady-State-Serumkonzentrationen von gleichzeitig angewendetem Carbamazepin und Valproat nicht beeinflusste. Die Daten wiesen jedoch darauf hin, dass bei Kindern, die enzyminduzierende Antiepileptika einnahmen, die Clearance von Levetiracetam um 20 % erhöht war. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

### Probenecid

Probenecid (viermal täglich 500 mg), ein Hemmstoff der renalen tubulären Sekretion, hemmt die renale Clearance des primären Metaboliten, jedoch nicht die von Levetiracetam. Dennoch bleibt die Konzentration dieses Metaboliten niedrig.

### Methotrexat

Es wurde berichtet, dass sich bei gleichzeitiger Anwendung von Levetiracetam und Methotrexat die Methotrexat-Clearance verringert. Dies führt zu einer Erhöhung/Verlängerung der Methotrexatkonzentration im Blut bis hin zu potentiell toxischen Konzentrationen. Die Serumkonzentration von Methotrexat und Levetiracetam sollte bei Patienten, die gleichzeitig mit diesen beiden Arzneimitteln behandelt werden, sorgfältig überwacht werden.

### Orale Kontrazeptiva und andere pharmakokinetische Wechselwirkungen

Eine tägliche Dosis von 1 000 mg Levetiracetam beeinflusste die Pharmakokinetik von oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel) nicht; die endokrinen Parameter (luteinisierendes Hormon und Progesteron) wurden nicht verändert. Eine tägliche Einnahme von 2 000 mg Levetiracetam hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin und Warfarin; die Prothrombinzeit wurde nicht verändert. Ebenso hatte die gleichzeitige Anwendung von Digoxin, oralen Kontrazeptiva oder Warfarin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Levetiracetam.

### Laxanzien

Es gibt vereinzelte Berichte darüber, dass die Wirksamkeit von oral angewendetem Levetiracetam durch die gleichzeitige Einnahme des osmotisch wirksamen Abführmittels Macrogol verringert wird. Daher sollte Macrogol eine Stunde vor und eine Stunde nach der Einnahme von Levetiracetam nicht eingenommen werden.

### Nahrungsmittel und Alkohol

Das Ausmaß der Resorption von Levetiracetam wurde durch Nahrungsmittel nicht verändert, aber die Resorptionsgeschwindigkeit leicht verringert.

Daten über eine mögliche Wechselwirkung von Levetiracetam mit Alkohol liegen nicht vor.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine fachärztliche Beratung erhalten. Bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollte die Notwendigkeit der Behandlung mit Levetiracetam neu überprüft werden. Wie bei allen Antiepileptika muss ein plötzliches Absetzen von Levetiracetam vermieden werden, da es zu Rebound-Anfällen mit ernsthaften Folgen für die Frau und das ungeborene Kind führen kann. Soweit möglich, ist eine Monotherapie zu bevorzugen, da bei einer Therapie mit mehreren Antiepileptika das Risiko für angeborene Fehlbildungen in Abhängigkeit von den verwendeten Antiepileptika erhöht sein kann.

### Schwangerschaft

Die umfangreichen, seit der Markteinführung erhobenen Daten von Frauen, die eine Levetiracetam-Monotherapie während der Schwangerschaft erhalten hatten (über 1 800 Frauen, von denen mehr als 1 500 Levetiracetam im ersten Trimenon erhielten), weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für erhebliche angeborene Fehlbildungen hin. Zur neurologischen Entwicklung der Kinder, die einer Keppra-Monotherapie *in utero* ausgesetzt waren, ist die Datenlage begrenzt. Die aktuell vorliegenden epidemiologischen Studien (mit Daten von etwa 100 Kindern) weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen oder -verzögerungen hin.

Levetiracetam kann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn dies nach sorgfältiger Abwägung für klinisch erforderlich erachtet wird. Es wird in diesem Fall empfohlen, die Behandlung mit der geringstmöglichen wirksamen Dosis durchzuführen.

Physiologische Veränderungen während der Schwangerschaft können die Levetiracetam-Konzentration beeinflussen. Eine Abnahme der Levetiracetam-Plasma-Konzentration wurde während der Schwangerschaft beobachtet. Diese Abnahme ist deutlich ausgeprägter im dritten Trimenon (bis zu 60 % der Anfangskonzentration vor Schwangerschaftsbeginn). Eine angemessene klinische Betreuung von Schwangeren, die mit Levetiracetam behandelt werden, sollte sichergestellt sein.

### Stillzeit

Levetiracetam wird in die Muttermilch ausgeschieden. Daher wird das Stillen nicht empfohlen. Sollte jedoch eine Behandlung mit Levetiracetam während der Stillzeit erforderlich sein, müssen Nutzen und Risiko einer Behandlung, unter Berücksichtigung der Bedeutung des Stillens für den Säugling, gegeneinander abgewogen werden.

### Fertilität

In tierexperimentellen Studien konnte kein Einfluss auf die Fertilität festgestellt werden (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine klinischen Daten vor. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Levetiracetam hat geringe bis mäßige Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund einer möglichen individuell unterschiedlichen Empfindlichkeit können bei einigen Patienten insbesondere zu Behandlungsbeginn oder nach einer Dosissteigerung Somnolenz oder andere zentralnervöse Störungen auftreten. Deshalb ist bei Tätigkeiten, die ein hohes Maß an Aufmerksamkeit erfordern, wie z. B. beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen, Vorsicht geboten. Patienten sollte geraten werden, kein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, bis sich herausgestellt hat, dass ihre Fähigkeit zur Durchführung solcher Aktivitäten nicht beeinträchtigt ist.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Nasopharyngitis, Somnolenz, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Schwindel. Das folgende Nebenwirkungsprofil basiert auf der Analyse

zusammengefasster placebokontrollierter klinischer Studien aller untersuchten Indikationen mit insgesamt 3416 Patienten, die mit Levetiracetam behandelt wurden. Diese Daten wurden mit Daten aus entsprechenden offenen Verlängerungsstudien sowie Erfahrungen aus der Anwendung von Levetiracetam seit der Markteinführung ergänzt. Das Unbedenklichkeitsprofil von Levetiracetam ist im Allgemeinen in den verschiedenen Altersgruppen (Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche) und unterschiedlichen zugelassenen Epilepsieindikationen ähnlich.

#### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen, die aus klinischen Studien (Erwachsene, Jugendliche, Kinder und Säuglinge ab 1 Monat) sowie aus der Zeit seit der Markteinführung berichtet wurden, nach Organklassen und Häufigkeit geordnet aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach absteigender Schwere geordnet aufgeführt und ihre Häufigkeitsangaben werden wie folgt definiert: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) und sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ).

<u>MedDRA Systemorganklasse</u>	<u>Häufigkeitsangaben</u>				
	<u>Sehr häufig</u>	<u>Häufig</u>	<u>Gelegentlich</u>	<u>Selten</u>	<u>Sehr selten</u>
<u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u>	Nasopharyngitis			Infektion	
<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u>			Thrombozytopenie, Leukopenie	Panzytopenie, Neutropenie, Agranulozytose	
<u>Erkrankungen des Immunsystems</u>				Arzneimittelerxanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Überempfindlichkeit (einschließlich Angioödem und Anaphylaxie)	
<u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u>		Anorexie	Gewichtsverlust, Gewichtszunahme	Hyponatriämie	
<u>Psychiatrische Erkrankungen</u>		Depression, Feindseligkeit / Aggression, Angst, Insomnie, Nervosität / Reizbarkeit	Suizidversuch, suizidale Gedanken, psychotische Störungen, anormales Verhalten, Halluzination, Wut, Konfusion, Panikattacke, emotionale Labilität / Stimmungsschwankungen, Agitiertheit	Suizid, Persönlichkeitsstörungen, anormales Denken, Delirium	Zwangsstörung**

<u>MedDRA Systemorganklasse</u>	<u>Häufigkeitsangaben</u>				
	<u>Sehr häufig</u>	<u>Häufig</u>	<u>Gelegentlich</u>	<u>Selten</u>	<u>Sehr selten</u>
<u>Erkrankungen des Nervensystems</u>	Somnolenz, Kopfschmerzen	Konvulsion, Gleichgewichtsstörungen, Schwindel, Lethargie, Tremor	Amnesie, Beeinträchtigung des Gedächtnisses, Koordinationsstörungen / Ataxie, Parästhesie, Aufmerksamkeitsstörungen	Choreoathetose, Dyskinesie, Hyperkinesie, Gangstörungen, Enzephalopathie, Verschlechterung von Anfällen, malignes neuroleptisches Syndrom*	
<u>Augenerkrankungen</u>			Diplopie, verschwommenes Sehen		
<u>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</u>		Drehschwindel			
<u>Herzerkrankungen</u>				verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm	
<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</u>		Husten			
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>		Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Erbrechen, Nausea		Pankreatitis	
<u>Leber- und Gallenerkrankungen</u>			anormaler Leberfunktionstest	Leberversagen, Hepatitis	
<u>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</u>				Akute Nierenschädigung	
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</u>		Rash	Alopezie, Ekzem, Juckreiz	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme	
<u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</u>			Muskelschwäche, Myalgie	Rhabdomyolyse, erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut*	

MedDRA Systemorganklas se	<u>Häufigkeitsangaben</u>				
	<u>Sehr häufig</u>	<u>Häufig</u>	<u>Gelegentlich</u>	<u>Selten</u>	<u>Sehr selten</u>
<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungso rt</u>		Asthenie/ Müdigkeit			
<u>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</u>			Verletzung		

\* Prävalenz erheblich höher in japanischen Patienten verglichen mit nicht japanischen Patienten.

\*\* Im Rahmen der Überwachung nach Markteinführung wurden bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Zwangsstörungen oder psychiatrischen Erkrankungen sehr seltene Fälle einer Entwicklung von Zwangsstörungen beobachtet.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Das Risiko einer Anorexie ist höher, wenn Levetiracetam zusammen mit Topiramamat angewendet wird. In mehreren Fällen von Haarausfall wurde nach dem Absetzen von Levetiracetam eine Besserung beobachtet.

Bei einigen Fällen einer Panzytopenie wurde eine Knochenmarksdepression festgestellt.

Fälle einer Enzephalopathie traten im Allgemeinen zu Beginn der Behandlung (wenige Tage bis zu einigen Monaten) auf und waren nach dem Absetzen der Behandlung reversibel.

#### Kinder und Jugendliche

In placebokontrollierten und offenen Verlängerungsstudien wurden 190 Patienten im Alter von 1 Monat bis unter 4 Jahren mit Levetiracetam behandelt. Sechzig dieser Patienten wurden in placebokontrollierten Studien mit Levetiracetam behandelt. In placebokontrollierten und offenen Verlängerungsstudien wurden 645 Patienten im Alter von 4 bis 16 Jahren mit Levetiracetam behandelt. 233 dieser Patienten wurden in placebokontrollierten Studien mit Levetiracetam behandelt. Die Daten beider pädiatrischen Altersgruppen wurden mit Daten aus der Anwendung von Levetiracetam seit der Markteinführung ergänzt.

Zusätzlich wurden in einer Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung 101 Kleinkinder unter 12 Monaten behandelt. Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken zu Levetiracetam für Kinder unter 12 Monaten mit Epilepsie identifiziert.

Das Nebenwirkungsprofil von Levetiracetam ist im Allgemeinen in den verschiedenen Altersgruppen und zugelassenen Epilepsieindikationen ähnlich. Ergebnisse zur Sicherheit aus placebokontrollierten klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen stimmten mit denen Erwachsener überein, mit Ausnahme von Nebenwirkungen, die das Verhalten und die Psyche betreffen. Diese traten häufiger bei Kindern als bei Erwachsenen auf. Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 16 Jahren traten Erbrechen (sehr häufig, 11,2 %), Agitiertheit (häufig, 3,4 %), Stimmungsschwankungen (häufig, 2,1 %), emotionale Labilität (häufig, 1,7 %), Aggression (häufig, 8,2 %), anormales Verhalten (häufig, 5,6 %) und Lethargie (häufig, 3,9 %) häufiger als in anderen Altersgruppen oder im gesamten Nebenwirkungsprofil auf. Bei Säuglingen und Kindern im Alter von 1 Monat bis unter 4 Jahren traten Reizbarkeit (sehr häufig, 11,7 %) und Koordinationsstörungen (häufig, 3,3 %) häufiger als in anderen Altersgruppen oder im gesamten Nebenwirkungsprofil auf.

In einer doppelblinden, placebokontrollierten pädiatrischen Studie zur Sicherheit, die auf „Nicht-Unterlegenheit“ prüfte, wurde beurteilt, welche kognitiven und neuropsychologischen Wirkungen Levetiracetam auf Kinder im Alter von 4 bis 16 Jahren, die an partiellen Anfällen leiden, hat. Keppra war im Vergleich zu Placebo gleichwertig in Bezug auf die Differenz zu den Ausgangswerten des „Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite score“ in der „per-protocol“ Patientenpopulation. Ergebnisse, die sich auf das Verhalten und die Gefühlslage bezogen, deuten darauf hin, dass sich aggressives Verhalten bei den mit Levetiracetam behandelten Patienten unter standardisierten Bedingungen gemessen mit einer validierten Messskala (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist) verschlechterte. Allerdings zeigten Studienteilnehmer, die Levetiracetam während der offenen Langzeit-Nachbeobachtungsstudie einnahmen, im Durchschnitt keine Verschlechterung des Verhaltens und der Gefühlslage; insbesondere die Ergebnisse für aggressives Verhalten waren nicht schlechter als die Ausgangswerte.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### Symptome

Bei Überdosierung von Keppra wurde Somnolenz, Agitiertheit, Aggression, herabgesetztes Bewusstsein, Atemdepression und Koma beobachtet.

### Behandlung einer Überdosierung

Nach einer akuten Überdosierung kann der Magen durch Magenspülung oder durch Auslösen von Erbrechen entleert werden. Ein spezifisches Antidot für Levetiracetam ist nicht bekannt. Die Behandlung einer Überdosierung erfolgt symptomatisch und kann eine Hämodialyse einschließen. Die Extraktionsrate bei Dialyse beträgt für Levetiracetam 60 % und für den primären Metaboliten 74 %.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX14.

Der Wirkstoff Levetiracetam ist ein Pyrrolidon-Derivat (*S*-Enantiomer des  $\alpha$ -Ethyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid) und chemisch nicht mit bekannten Antiepileptika verwandt.

### Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Levetiracetam muss noch vollständig aufgeklärt werden. *In-vitro*- und *In-vivo*-Experimente deuten darauf hin, dass Levetiracetam grundlegende Zellfunktionen und die normale Neurotransmission nicht verändert.

*In-vitro*-Studien zeigen, dass Levetiracetam die intraneuronalen  $Ca^{2+}$ -Spiegel beeinflusst, indem der durch N-Typ-Kanäle vermittelte  $Ca^{2+}$ -Strom partiell inhibiert sowie die Freisetzung von  $Ca^{2+}$  aus intraneuronalen Speichern vermindert wird. Weiterhin kehrt es partiell die Reduktion der GABA- und Glycin-gesteuerten Ströme um, die durch Zink und  $\beta$ -Carboline induziert wird. Darüber hinaus wurde in *In-vitro*-Studien gezeigt, dass Levetiracetam an eine spezifische Stelle im Hirngewebe von Nagern bindet. Bei dieser Bindungsstelle handelt es sich um das synaptische Vesikelprotein 2A, von dem angenommen wird, dass es an der Vesikelfusion und der Exozytose von Neurotransmittern beteiligt ist. Levetiracetam und verwandte Analoga weisen bei der Bindungsaffinität zum synaptischen Vesikelprotein 2A eine Rangfolge auf, die im audiogenen Epilepsie-Modell an der Maus mit der

Potenz ihres antikonvulsiven Schutzes korreliert ist. Dieser Befund weist darauf hin, dass die Interaktion zwischen Levetiracetam und dem synaptischen Vesikelprotein 2A zu dem antiepileptischen Wirkmechanismus des Arzneimittels beizutragen scheint.

### Pharmakodynamische Wirkungen

Levetiracetam gewährt in einer Vielzahl von Tiermodellen für partielle und primär generalisierte Anfälle einen Anfallsschutz, ohne einen prokonvulsiven Effekt zu haben. Der primäre Metabolit ist inaktiv.

Das breite pharmakologische Profil von Levetiracetam wurde durch die Aktivität sowohl bei partiellen als auch bei generalisierten Epilepsien (epileptiforme Entladung / photoparoxysmale Response) beim Menschen bestätigt.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

*Zusatzbehandlung partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie*

Bei Erwachsenen wurde die Wirksamkeit von Levetiracetam in 3 doppelblinden, placebokontrollierten Studien mit 1 000 mg, 2 000 mg oder 3 000 mg/Tag, aufgeteilt auf 2 Einzeldosen, und einer Behandlungsdauer von bis zu 18 Wochen nachgewiesen. In einer zusammenfassenden Analyse betrug der prozentuale Anteil der Patienten, bei dem auf stabiler Dosis (12/14 Wochen) eine Anfallsfrequenzreduktion partieller Anfälle pro Woche von 50 % oder mehr im Vergleich zur Baseline erzielt wurde, 27,7 % bei Patienten mit 1 000 mg, 31,6 % bei Patienten mit 2 000 mg bzw. 41,3 % bei Patienten mit 3 000 mg Levetiracetam und 12,6 % bei Patienten, die Placebo erhielten.

### Kinder und Jugendliche

Bei Kindern (4 bis 16 Jahre) wurde die Wirksamkeit von Levetiracetam in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit 198 Patienten und einer Behandlungsdauer von 14 Wochen nachgewiesen. In dieser Studie erhielten die Patienten Levetiracetam in einer festen Dosierung von 60 mg/kg/Tag (aufgeteilt auf 2 Einzeldosen).

Bei 44,6 % der mit Levetiracetam und 19,6 % der mit Placebo behandelten Patienten war die Häufigkeit der partiellen Anfälle pro Woche im Vergleich zur Baseline um 50 % oder mehr reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 11,4 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 7,2 % für mindestens 1 Jahr anfallsfrei.

Bei pädiatrischen Patienten (1 Monat bis unter 4 Jahren) wurde die Wirksamkeit von Levetiracetam in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit 116 Patienten und einer Behandlungsdauer von 5 Tagen nachgewiesen. In dieser Studie erhielten die Patienten in Übereinstimmung mit ihrer altersabhängigen Dosierungsempfehlung eine Tagesdosis von 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg oder 50 mg/kg der Lösung zum Einnehmen. In dieser Studie wurde bei Säuglingen ab 1 Monat bis unter 6 Monaten eine Dosis von 20 mg/kg/Tag, die auf 40 mg/kg/Tag gesteigert wurde, verwendet. Bei Säuglingen und Kleinkindern ab 6 Monaten bis unter 4 Jahren wurde eine Dosis von 25 mg/kg/Tag, die bis auf 50 mg/kg/Tag gesteigert wurde, verwendet. Die Gesamttagesdosis wurde auf 2 Einzeldosen aufgeteilt.

Die primäre Wirksamkeitsvariable war der prozentuale Anteil der Patienten, die im Vergleich zum Ausgangswert eine Reduktion der Anfallsfrequenz von täglichen partiellen Anfällen von mindestens 50 % hatten. Diese wurde durch einen verblindeten, zentralen Befunder auf der Basis von 48-Stunden Video-EEGs ausgewertet. Die Bewertung der Wirksamkeit basierte auf den 24-Stunden Video-EEGs von 109 Patienten, die zu Beginn und zu den Beobachtungszeitpunkten aufgezeichnet wurden. 43,6 % der mit Levetiracetam behandelten Patienten und 19,6 % der Patienten, die Placebo erhielten, sprachen auf die Behandlung an. Die Ergebnisse sind konsistent über die verschiedenen Altersgruppen. Wurde die Behandlung über einen längeren Zeitraum weitergeführt, waren 8,6 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 7,8 % der Patienten für mindestens 1 Jahr anfallsfrei.

35 Kleinkinder unter 1 Jahr mit partiellen Anfällen wurden im Rahmen placebokontrollierter klinischer Studien behandelt. Hiervon waren nur 13 jünger als 6 Monate.

### *Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Patienten ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie*

Die Wirksamkeit von Levetiracetam als Monotherapie wurde in einer Nicht-Unterlegenheits-Studie im Vergleich zu kontrolliert freigesetztem Carbamazepin (controlled release, CR) in einem doppelblinden Parallelgruppen-Design bei 576 Patienten ab 16 Jahren mit neu oder kürzlich diagnostizierter Epilepsie nachgewiesen. Die Patienten mussten entweder nicht-provozierte partielle Anfälle oder generalisierte tonisch-klonische Anfälle aufweisen. Die Patienten wurden auf 400 – 1 200 mg Carbamazepin CR/Tag oder auf 1 000 – 3 000 mg Levetiracetam/Tag randomisiert. Die Dauer der Behandlung betrug je nach Ansprechen bis zu 121 Wochen.

Bei 73,0 % der mit Levetiracetam und 72,8 % der mit Carbamazepin CR behandelten Patienten wurde Anfallsfreiheit von 6 Monaten erreicht; der berechnete absolute Unterschied zwischen den Behandlungen betrug 0,2 % (95 % KI: -7,8; 8,2). Mehr als die Hälfte der Patienten blieb für 12 Monate anfallsfrei (56,6 % der mit Levetiracetam bzw. 58,5 % der mit Carbamazepin CR behandelten Patienten).

In einer Studie, die die Anwendung in der klinischen Praxis widerspiegelte, konnte bei einer begrenzten Anzahl von Patienten, die auf eine Zusatztherapie mit Levetiracetam ansprachen, die antiepileptische Komedikation abgesetzt werden (36 von 69 erwachsenen Patienten).

### *Zusatzbehandlung myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit juveniler myoklonischer Epilepsie*

Die Wirksamkeit von Levetiracetam wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit einer Dauer von 16 Wochen bei Patienten ab 12 Jahren, die an verschiedenen Syndromen idiopathischer generalisierter Epilepsie mit myoklonischen Anfällen litten, nachgewiesen. Die Mehrzahl der Patienten hatte juvenile myoklonische Epilepsie.

In dieser Studie betrug die Levetiracetam-Dosis 3 000 mg/Tag, die auf 2 Einzeldosen aufgeteilt wurde. Bei 58,3 % der mit Levetiracetam und 23,3 % der mit Placebo behandelten Patienten wurden die Tage mit myoklonischen Anfällen pro Woche um mindestens 50 % reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 28,6 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 21,0 % der Patienten für mindestens 1 Jahr frei von myoklonischen Anfällen.

### *Zusatzbehandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie*

Die Wirksamkeit von Levetiracetam wurde in einer 24-wöchigen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie nachgewiesen, die Erwachsene, Jugendliche und eine begrenzte Anzahl von Kindern einschloss, die an verschiedenen Syndromen idiopathischer generalisierter Epilepsie mit primär generalisierten tonisch-klonischen (PGTC) Anfällen (juvenile myoklonische Epilepsie, juvenile Absencen-Epilepsie, Absencen-Epilepsie des Kindesalters oder Epilepsie mit Aufwach-Grand-Mal) litten. In dieser Studie betrug die Levetiracetam-Dosis für Erwachsene und Jugendliche 3 000 mg/Tag und für Kinder 60 mg/kg/Tag, jeweils aufgeteilt auf 2 Einzeldosen.

Bei 72,2 % der mit Levetiracetam und 45,2 % der mit Placebo behandelten Patienten wurde die Häufigkeit der PGTC-Anfälle pro Woche um 50 % oder mehr reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 47,4 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 31,5 % der Patienten für mindestens 1 Jahr frei von tonisch-klonischen Anfällen.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Levetiracetam ist eine sehr gut lösliche und membrangängige Substanz. Das pharmakokinetische Profil ist dosislinear bei geringer intra- und interindividueller Variabilität. Die Clearance verändert sich nach wiederholter Anwendung nicht. Es gibt keinen Hinweis auf relevante geschlechts- oder rassenspezifische Unterschiede oder zirkadiane Schwankungen. Das pharmakokinetische Profil bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Epilepsie ist vergleichbar.



Aufgrund der vollständigen und linearen Resorption von Levetiracetam ist es möglich, die Plasmaspiegel anhand der oralen Dosis (mg/kg Körpergewicht) vorherzusagen. Es ist daher nicht notwendig, die Plasmaspiegel von Levetiracetam zu überwachen.

Bei Erwachsenen und Kindern wurde eine signifikante Korrelation zwischen den Speichel- und Plasmakonzentrationen gezeigt (das Verhältnis der Speichel-/Plasmakonzentration betrug 1 bis 1,7 für die orale Tablettenformulierung und 4 Stunden nach Einnahme der Dosis für die Lösung).

### Erwachsene und Jugendliche

#### Resorption

Levetiracetam wird nach oraler Gabe rasch resorbiert. Die orale absolute Bioverfügbarkeit beträgt nahezu 100 %.

Maximale Plasmakonzentrationen ( $C_{max}$ ) werden 1,3 Stunden nach der Einnahme erzielt. Bei einer zweimal täglichen Gabe wird die Steady-State-Konzentration nach 2 Tagen erreicht.

Die maximalen Plasmakonzentrationen ( $C_{max}$ ) betragen etwa 31 bzw. 43 µg/ml nach einer Einmalgabe von 1 000 mg bzw. nach der wiederholten Gabe von 1 000 mg zweimal täglich.

Das Ausmaß der Resorption ist dosisunabhängig und wird durch Nahrungsmittel nicht beeinflusst.

#### Verteilung

Zur Verteilung von Levetiracetam im menschlichen Gewebe liegen keine Daten vor.

Weder Levetiracetam noch sein primärer Metabolit werden signifikant an Plasmaproteine gebunden (< 10 %).

Das Verteilungsvolumen von Levetiracetam beträgt annähernd 0,5 bis 0,7 l/kg, ein Wert, der nahe am Volumen des Gesamtkörperwassers liegt.

#### Biotransformation

Im Menschen wird Levetiracetam nicht extensiv metabolisiert. Der Hauptmetabolisierungsweg ist die enzymatische Hydrolyse der Acetamidgruppe von Levetiracetam (24 % der Dosis). Bei der Bildung des primären Metaboliten, ucb L057, sind keine Isoformen des Cytochrom P<sub>450</sub>-Systems der Leber beteiligt. Die Hydrolyse der Acetamidgruppe erfolgt in vielen verschiedenen Geweben einschließlich der zellulären Blutbestandteile. Der Metabolit ucb L057 ist pharmakologisch inaktiv.

Weiterhin wurden zwei Nebenmetaboliten identifiziert. Der eine entsteht durch Hydroxylierung des Pyrrolidonrings (1,6 % der Dosis), der andere durch Öffnung des Pyrrolidonrings (0,9 % der Dosis). Weitere, nicht-identifizierte Abbauprodukte haben einen Anteil von lediglich 0,6 % der Dosis.

Weder für Levetiracetam noch für seinen primären Metaboliten wurde *in vivo* eine Umwandlung der Enantiomere ineinander festgestellt.

*In vitro* hemmte Levetiracetam sowie sein primärer Metabolit weder die wichtigsten menschlichen Cytochrom P<sub>450</sub>-Isoformen der Leber (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 1A2) noch die Glucuronyltransferase (UGT1A1 und UGT1A6) oder die Aktivität der Epoxidhydroxylase. Weiterhin beeinflusst Levetiracetam nicht die *In-vitro*-Glucuronidierung von Valproinsäure.

In Kulturen menschlicher Hepatozyten hatte Levetiracetam eine geringe oder keine Wirkung auf CYP1A2, SULT1E1 oder UGT1A1. Levetiracetam verursachte eine leichte Induktion von CYP2B6 und CYP3A4. Die *In-vitro*-Daten und die *In-vivo*-Interaktionsdaten nach oral verabreichten Kontrazeptiva, Digoxin und Warfarin zeigen, dass *in vivo* keine signifikante Enzyminduktion zu erwarten ist. Deshalb sind Wechselwirkungen zwischen Keppra und anderen Arzneimitteln oder umgekehrt unwahrscheinlich.

## Elimination

Die Plasmahalbwertszeit bei Erwachsenen beträgt  $7 \pm 1$  Stunden und wird weder durch die Dosis noch durch die Art der Anwendung oder wiederholte Anwendung beeinflusst. Die mittlere Gesamtkörperclearance beträgt 0,96 ml/min/kg.

Die Ausscheidung erfolgt mit ca. 95 % der Dosis hauptsächlich über den Urin (annähernd 93 % der Dosis werden innerhalb von 48 Stunden ausgeschieden). Lediglich 0,3 % der Dosis werden mit den Faeces ausgeschieden.

Die kumulierte renale Ausscheidung von Levetiracetam und seinem primären Metaboliten innerhalb der ersten 48 Stunden liegt bei 66 % bzw. 24 % der verabreichten Dosis.

Die renale Clearance von Levetiracetam und ucb L057 beträgt 0,6 bzw. 4,2 ml/min/kg. Diese Werte deuten darauf hin, dass Levetiracetam über glomeruläre Filtration mit anschließender tubulärer Rückresorption ausgeschieden wird, während der primäre Metabolit glomerulär filtriert und zusätzlich noch aktiv tubulär sezerniert wird. Die Elimination von Levetiracetam korreliert mit der Kreatinin-Clearance.

## Ältere Patienten

Die Halbwertszeit von Levetiracetam verlängert sich bei älteren Patienten um etwa 40 % (10 bis 11 Stunden). Dies hängt mit der verminderten Nierenfunktion in dieser Personengruppe zusammen (siehe Abschnitt 4.2).

## Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Gesamtkörperclearance von Levetiracetam und seinem primären Metaboliten korreliert mit der Kreatinin-Clearance. Es wird daher empfohlen, die tägliche Erhaltungsdosis von Keppra entsprechend der Kreatinin-Clearance bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei anurischen erwachsenen Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium beträgt die Halbwertszeit ca. 25 Stunden zwischen zwei Dialysevorgängen bzw. 3,1 Stunden während einer Dialyse.

Während einer typischen, 4-stündigen Dialyse werden 51 % der Levetiracetam-Dosis aus dem Plasma entfernt.

## Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion ist die Clearance von Levetiracetam nur unwesentlich verändert. Dagegen ist bei den meisten Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung aufgrund einer gleichzeitig vorliegenden Beeinträchtigung der Nierenfunktion die Clearance von Levetiracetam um mehr als 50 % herabgesetzt (siehe Abschnitt 4.2).

## Kinder und Jugendliche

### *Kinder (4 bis 12 Jahre)*

Nach oraler Anwendung einer Einzeldosis von 20 mg/kg bei Kindern mit Epilepsie (6 bis 12 Jahre) beträgt die Halbwertszeit von Levetiracetam 6,0 Stunden. Die Gesamtkörperclearance ist um etwa 30 % höher als bei erwachsenen Epilepsiepatienten.

Nach wiederholter oraler Anwendung (20 mg bis 60 mg/kg/Tag) bei Kindern mit Epilepsie (4 bis 12 Jahre) wurde Levetiracetam schnell resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen wurden 0,5 bis 1,0 Stunde nach der Dosisgabe beobachtet. Bezüglich der maximalen Plasmakonzentrationen und der AUC-Werte (Fläche unter der Kurve) wurden lineare und dosis-proportionale Anstiege beobachtet. Die Eliminationshalbwertszeit betrug etwa 5 Stunden. Die scheinbare Körperclearance betrug 1,1 ml/min/kg.

### *Säuglinge und Kinder (1 Monat bis unter 4 Jahre)*

Nach Anwendung einer Einzeldosis (20 mg/kg) einer 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen bei Kindern mit Epilepsie (1 Monat bis 4 Jahre) wurde Levetiracetam schnell resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen wurden etwa 1 Stunde nach der Dosisgabe beobachtet. Die pharmakokinetischen Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Halbwertszeit kürzer (5,3 h) als bei Erwachsenen (7,2 h) und die scheinbare Clearance schneller (1,5 ml/min/kg) als bei Erwachsenen (0,96 ml/min/kg) war.

In populationspharmakokinetischen Untersuchungen bei Patienten ab 1 Monat bis zu 16 Jahren korrelierte das Körpergewicht signifikant mit der scheinbaren Körperclearance (die Clearance wurde mit zunehmendem Körpergewicht größer) und dem scheinbaren Verteilungsvolumen. Das Alter hatte ebenfalls Einfluss auf beide Parameter. Dieser Effekt war besonders ausgeprägt bei Säuglingen, ließ mit zunehmendem Alter nach und wurde vernachlässigbar ab dem Alter von ungefähr 4 Jahren.

In beiden populationspharmakokinetischen Untersuchungen wurde eine 20%ige Steigerung der scheinbaren Körperclearance von Levetiracetam beobachtet, wenn es zusammen mit einem enzym-induzierenden Antiepileptikum verabreicht wurde.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten kein besonderes Risiko für den Menschen erkennen.

Nebenwirkungen, die bei Ratten und in geringerem Ausmaß auch bei Mäusen nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auftraten, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, jedoch als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, waren Leberveränderungen, die auf eine adaptive Reaktion hinweisen wie z. B. erhöhtes Lebergewicht, zentrolobuläre Hypertrophie, Fettinfiltration und erhöhte Leberenzyme im Plasma.

Bei einer Dosis von bis zu 1 800 mg/kg/Tag (6-fache MRHD basierend auf einer Exposition in mg/m<sup>2</sup>) wurde bei Ratten weder in der Eltern- noch in der F1-Generation eine Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fertilität oder des Fortpflanzungsverhaltens beobachtet.

Zwei embryofetale Entwicklungsstudien (EFD) in Ratten wurden mit Dosen von 400, 1 200 und 3 600 mg/kg/Tag durchgeführt. Nur in einer der beiden EFD Studien zeigte sich bei der höchsten Dosis von 3 600 mg/kg/Tag, eine leichte Verringerung des Gewichts der Feten verbunden mit einem marginalen Anstieg von Skelettveränderungen bzw. geringfügigen Anomalien. Es wurde kein Einfluss auf die Embryosterblichkeit und keine erhöhte Missbildungsrate beobachtet. Der NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) lag für schwangere weibliche Ratten bei 3 600 mg/kg/Tag (12-fache MRHD auf Basis von mg/m<sup>2</sup>) und für die Feten bei 1 200 mg/kg/Tag.

Vier embryofetale Entwicklungsstudien wurden in Kaninchen mit Dosen von 200, 600, 800, 1 200 und 1 800 mg/kg/Tag durchgeführt. Bei einer Dosis von 1 800 mg/kg/Tag wurde eine deutliche maternale Toxizität beobachtet und ein verringertes Gewicht der Feten, das mit einer Zunahme von kardiovaskulären und skelettalen Anomalien assoziiert war. Der NOAEL lag bei Muttertieren unter 200 mg/kg/Tag und bei 200 mg/kg/Tag bei den Feten (entspricht der MRHD auf Basis von mg/m<sup>2</sup>). Eine peri- und postnatale Entwicklungsstudie wurde in Ratten durchgeführt, denen Levetiracetam in Dosen von 70, 350 und 1 800 mg/kg/Tag verabreicht wurde. Der NOAEL der Muttertiere (F0) und der direkten Nachkommen (F1) lag bei  $\geq 1 800$  mg/kg/Tag bezogen auf die Überlebensrate, das Wachstum und die Entwicklung bis zum Zeitpunkt des Entwöhnens (6-fache MRHD auf Basis von mg/m<sup>2</sup>).

Neonatale und juvenile tierexperimentelle Studien bei Ratten und Hunden zeigten, dass bei keinem der Standardendpunkte bezüglich Entwicklung und Reife unerwünschte Effekte bei Dosen bis zu 1 800 mg/kg/Tag beobachtet wurden (6 bis 17-fache MRHD auf Basis von mg/m<sup>2</sup>).

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Tablettenkern:

Croscarmellose-Natrium

Macrogol 6 000

Hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug:

Polyvinylalkohol, part. hydrolysiert

Titandioxid (E 171)

Macrogol 3350

Talkum

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminium/PVC-Blisterpackungen zu 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 Filmtabletten und Bündelpackungen mit 200 (2 Packungen mit 100) Filmtabletten in Faltschachteln verpackt.

Aluminium/PVC perforierter Blister zur Abgabe von Einzeldosen mit 100 x 1 Filmtablette in Faltschachteln verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brüssel

Belgien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. September 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. August 2015

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Keppra 750 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 750 mg Levetiracetam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Filmtablette enthält 0,19 mg des Farbstoffs Gelborange S, Aluminiumsalz (E 110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Orange, 18 mm lang, mit Bruchkerbe und Prägung des Codes „ucb“ und „750“ auf einer Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Keppra ist zur Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie indiziert.

Keppra ist indiziert zur Zusatzbehandlung

- partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie.
- myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit juveniler myoklonischer Epilepsie.
- primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

##### *Partielle Anfälle*

Die empfohlene Dosierung für eine Monotherapie (ab 16 Jahren) ist dieselbe wie für eine Zusatzbehandlung, wie im Folgenden beschrieben.

##### *Alle Indikationen*

*Erwachsene (≥ 18 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht*

Die therapeutische Initialdosis beträgt zweimal täglich 500 mg. Mit dieser Dosis kann ab dem ersten Behandlungstag begonnen werden. Basierend auf der Beurteilung des Arztes bezüglich einer Verringerung von Anfällen gegenüber möglichen Nebenwirkungen kann allerdings auch eine geringere Initialdosis von 250 mg zweimal täglich verabreicht werden. Diese kann nach zwei Wochen auf 500 mg zweimal täglich erhöht werden.

Je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Tagesdosis bis auf zweimal täglich 1 500 mg gesteigert werden. Dosiserhöhungen bzw. -reduzierungen können in Schritten von zweimal täglich 250 mg oder 500 mg alle zwei bis vier Wochen vorgenommen werden.

*Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit weniger als 50 kg Körpergewicht und Kinder ab einem Alter von 1 Monat*

Der Arzt sollte die entsprechend Alter, Körpergewicht und erforderlicher Dosis am besten geeignete Darreichungsform, Packungsgröße und Arzneimittelstärke verordnen. Für Dosisanpassungen gemäß Körpergewicht ist der Abschnitt *Kinder und Jugendliche* zu beachten.

#### Beendigung der Behandlung

Falls Levetiracetam abgesetzt werden muss, sollte dies ausschleichend erfolgen (z. B. bei Erwachsenen und Jugendlichen, die mehr als 50 kg wiegen: Verminderung der Dosis um zweimal täglich 500 mg alle zwei bis vier Wochen; bei Säuglingen älter als 6 Monate, Kindern und Jugendlichen, die weniger als 50 kg wiegen: die Dosisverminderung sollte nicht mehr als 10 mg/kg zweimal täglich alle 2 Wochen betragen; bei Säuglingen unter 6 Monaten: die Dosisverminderung sollte nicht mehr als 7 mg/kg zweimal täglich alle 2 Wochen betragen).

#### Spezielle Patientengruppen

*Ältere Patienten (ab 65 Jahren)*

Bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe „Eingeschränkte Nierenfunktion“).

*Eingeschränkte Nierenfunktion*

Die Tagesdosis muss individuell entsprechend der Nierenfunktion festgelegt werden.

Die Dosisanpassung bei erwachsenen Patienten sollte gemäß der folgenden Tabelle vorgenommen werden. Bei der Anwendung dieser Tabelle zur Dosisanpassung muss der Wert der Kreatinin-Clearance (CLcr) des Patienten in ml/min abgeschätzt werden. Die CLcr in ml/min kann für Erwachsene und Jugendliche, die mehr als 50 kg wiegen, aus dem Serum-Kreatinin (mg/dl) nach folgender Formel bestimmt werden:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{Alter (Jahre)}] \times \text{Gewicht (kg)}}{72 \times \text{Serum-Kreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ bei Frauen})$$

Die Kreatinin-Clearance wird wie folgt an die Körperoberfläche (KO) angepasst:

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

Dosisanpassung bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die mehr als 50 kg wiegen

Gruppe	Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dosis und Einnahmehäufigkeit
Normal	≥ 80	500 bis 1 500 mg zweimal täglich
Leicht	50-79	500 bis 1 000 mg zweimal täglich
Mäßig	30-49	250 bis 750 mg zweimal täglich
Schwer	< 30	250 bis 500 mg zweimal täglich
Dialysepflichtige Patienten <sup>(1)</sup>	-	500 bis 1 000 mg einmal täglich <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Am ersten Tag der Behandlung mit Levetiracetam wird eine Initialdosis von 750 mg empfohlen.

(2) Nach der Dialyse wird eine zusätzliche Dosis von 250 bis 500 mg empfohlen.

Bei Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Levetiracetam-Dosis entsprechend der Nierenfunktion angepasst werden, da die Levetiracetam-Clearance mit der Nierenfunktion korreliert. Diese Empfehlung basiert auf einer Studie bei erwachsenen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Die CLcr in ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kann für Jugendliche, Kinder und Säuglinge aus dem Serum-Kreatinin (mg/dl) nach folgender Formel (Schwartz-Formel) bestimmt werden:

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

ks = 0,45 für voll ausgetragene Säuglinge und Kleinkinder bis zu 1 Jahr; ks = 0,55 für Kinder unter 13 Jahren und weibliche Jugendliche; ks = 0,7 für männliche Jugendliche.

Dosisanpassung bei Säuglingen, Kindern und jugendlichen Patienten, die weniger als 50 kg wiegen, mit eingeschränkter Nierenfunktion

Gruppe	Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Dosis und Einnahmehäufigkeit <sup>(1)</sup>	
		Säuglinge von 1 Monat bis unter 6 Monaten	Säuglinge und Kleinkinder von 6 bis 23 Monaten, Kinder und Jugendliche unter 50 kg Körpergewicht
Normal	≥ 80	7 bis 21 mg/kg (0,07 bis 0,21 ml/kg) zweimal täglich	10 bis 30 mg/kg (0,10 bis 0,30 ml/kg) zweimal täglich
Leicht	50-79	7 bis 14 mg/kg (0,07 bis 0,14 ml/kg) zweimal täglich	10 bis 20 mg/kg (0,10 bis 0,20 ml/kg) zweimal täglich
Mäßig	30-49	3,5 bis 10,5 mg/kg (0,035 bis 0,105 ml/kg) zweimal täglich	5 bis 15 mg/kg (0,05 bis 0,15 ml/kg) zweimal täglich
Schwer	< 30	3,5 bis 7 mg/kg (0,035 bis 0,07 ml/kg) zweimal täglich	5 bis 10 mg/kg (0,05 bis 0,10 ml/kg) zweimal täglich
Dialysepflichtige Patienten	--	7 bis 14 mg/kg (0,07 bis 0,14 ml/kg) einmal täglich <sup>(2) (4)</sup>	10 bis 20 mg/kg (0,10 bis 0,20 ml/kg) einmal täglich <sup>(3) (5)</sup>

(1) Für Dosierungen unter 250 mg, für Dosierungen, die kein Vielfaches von 250 mg sind, oder wenn die Dosierempfehlung nicht durch die Einnahme mehrerer Tabletten erreicht werden kann und bei Patienten, die keine Tabletten einnehmen können, sollte Keppra Lösung zum Einnehmen verwendet werden.

(2) Am ersten Tag der Behandlung mit Levetiracetam wird eine Initialdosis von 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) empfohlen.

(3) Am ersten Tag der Behandlung mit Levetiracetam wird eine Initialdosis von 15 mg/kg (0,15 ml/kg) empfohlen.

(4) Nach der Dialyse wird eine zusätzliche Dosis von 3,5 bis 7 mg/kg (0,035 bis 0,07 ml/kg) empfohlen.

(5) Nach der Dialyse wird eine zusätzliche Dosis von 5 bis 10 mg/kg (0,05 bis 0,10 ml/kg) empfohlen.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion kann die Kreatinin-Clearance zu einer Fehleinschätzung der Niereninsuffizienz führen. Daher wird eine Halbierung der



täglichen Erhaltungsdosis empfohlen, wenn die Kreatinin-Clearance weniger als 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> beträgt.

### Kinder und Jugendliche

Der Arzt sollte die entsprechend Alter, Körpergewicht und erforderlicher Dosis am besten geeignete Darreichungsform, Packungsgröße und Arzneimittelstärke verordnen.

Die Filmtabletten sind nicht für die Anwendung bei Säuglingen und Kindern unter 6 Jahren geeignet. Keppra Lösung zum Einnehmen ist die geeignete Darreichungsform für diese Patientengruppe. Des Weiteren sind die verfügbaren Tablettenstärken nicht geeignet für die Initialbehandlung von Kindern, die weniger als 25 kg wiegen, von Patienten, die keine Tabletten einnehmen können, oder für die Anwendung von Dosierungen unter 250 mg. In all diesen Fällen sollte Keppra Lösung zum Einnehmen verwendet werden.

### *Monotherapie*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Keppra als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

*Jugendliche (16 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht mit partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei neu diagnostizierter Epilepsie*

siehe obiger Abschnitt für *Erwachsene (≥ 18 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht*

*Zusatzbehandlung für Säuglinge im Alter von 6 bis 23 Monaten, Kinder (2 bis 11 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit einem Körpergewicht unter 50 kg*

Keppra Lösung zum Einnehmen ist die bevorzugte Darreichungsform für Säuglinge und Kinder unter 6 Jahren.

Bei Kindern ab 6 Jahren, sollte für Dosierungen unter 250 mg, für Dosierungen, die kein Vielfaches von 250 mg sind, oder wenn die Dosierempfehlung nicht durch die Einnahme mehrerer Tabletten erreicht werden kann und bei Patienten, die keine Tabletten einnehmen können, Keppra Lösung zum Einnehmen verwendet werden.

Für alle Indikationen sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden. Die Anfangsdosis für Kinder und Jugendliche ab 25 kg Körpergewicht sollte 250 mg zweimal täglich und die Höchstdosis 750 mg zweimal täglich betragen.

Die Dosis für Kinder ab einem Gewicht von 50 kg ist für alle Indikationen dieselbe wie für Erwachsene.

siehe obiger Abschnitt für *Erwachsene (≥ 18 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht* für alle Indikationen

*Zusatzbehandlung für Säuglinge im Alter von 1 Monat bis unter 6 Monaten*

Die Lösung zum Einnehmen ist die geeignete Darreichungsform für Säuglinge.

### Art der Anwendung

Die Filmtabletten sind mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen. Sie können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Nach der oralen Verabreichung kann der bittere Geschmack von Levetiracetam wahrnehmbar sein. Die Tagesdosis wird auf zwei gleich große Einzeldosen verteilt.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff bzw. andere Pyrrolidon-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Anwendung von Levetiracetam bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann eine Dosisanpassung erfordern. Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen muss die Nierenfunktion überprüft werden, bevor die Dosis festgelegt wird (siehe Abschnitt 4.2).

#### Akute Nierenschädigung

Die Anwendung von Levetiracetam wurde in sehr seltenen Fällen mit akuter Nierenschädigung in Zusammenhang gebracht. Diese kann nach wenigen Tagen bis zu mehreren Monaten auftreten.

#### Blutbild

Seltene Fälle einer reduzierten Anzahl von Blutzellen (Neutropenie, Agranulozytose, Leukopenie, Thrombozytopenie und Panzytopenie) wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Levetiracetam beschrieben, in der Regel zu Beginn der Behandlung. Ein komplettes Blutbild wird bei Patienten mit erheblicher Schwäche, Pyrexie, wiederkehrenden Infektionen oder Koagulationsstörungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

#### Suizid

Über Suizid, Suizidversuch, suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika (einschließlich Levetiracetam) behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter placebokontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Depression und/oder Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen von Depression und/oder Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

#### Anormales und aggressives Verhalten

Levetiracetam kann zu psychotischen Symptomen und Verhaltensauffälligkeiten einschließlich Reizbarkeit und Aggressivität führen. Patienten, die mit Levetiracetam behandelt werden, sollten auf die Entwicklung psychiatrischer Anzeichen überwacht werden, die auf wesentliche Stimmungsänderungen und/oder Persönlichkeitsveränderungen hindeuten. Wenn solches Verhalten bemerkt wird, sollte eine Anpassung der Behandlung oder ein schrittweises Absetzen der Behandlung in Betracht gezogen werden. Falls ein Absetzen in Betracht gezogen wird, beachten Sie bitte Abschnitt 4.2.

#### Verschlechterung von Anfällen

Wie bei anderen Arten von Antiepileptika kann es vorkommen, dass Levetiracetam in seltenen Fällen die Häufigkeit oder Schwere von Anfällen verschlechtert. Dieser paradoxe Effekt wurde meist im ersten Monat nach Beginn der Behandlung mit Levetiracetam oder nach Erhöhung der Dosis berichtet und war nach Absetzen oder Verringerung der Dosis reversibel. Den Patienten sollte geraten werden, bei einer Verschlechterung der Epilepsie unverzüglich ihren Arzt zu konsultieren.

Über mangelnde Wirksamkeit oder eine Verschlechterung der Anfälle wurde zum Beispiel bei Patienten mit Epilepsie, die mit Mutationen der Alpha-Untereinheit 8 des spannungsabhängigen Natriumkanals (SCN8A) assoziiert ist, berichtet.

#### Verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm

Im Rahmen der Überwachung nach Markteinführung wurden seltene Fälle einer Verlängerung des QT-Intervalls im Elektrokardiogramm (EKG) beobachtet. Levetiracetam sollte mit Vorsicht eingesetzt

werden bei Patienten mit einem verlängerten QTc-Intervall, bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die das QTc-Intervall beeinflussen, oder bei Patienten mit relevanten vorbestehenden Herzerkrankungen oder Elektrolytstörungen.

#### Kinder und Jugendliche

Die Filmtabletten sind nicht für die Anwendung bei Säuglingen und Kindern unter 6 Jahren geeignet.

Die vorhandenen Daten bei Kindern lassen keinen Einfluss auf das Wachstum und die Pubertät vermuten. Allerdings sind Langzeiteffekte hinsichtlich Lernverhalten, Intelligenz, Wachstum, endokriner Funktion, Pubertät und Gebärfähigkeit bei Kindern nicht bekannt.

#### Sonstiger Bestandteil

Keppra 750 mg Filmtabletten enthalten den Farbstoff E 110. E 110 kann allergische Reaktionen hervorrufen.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Antiepileptika

Die vorliegenden Daten aus klinischen Studien vor der Zulassung, die bei Erwachsenen durchgeführt wurden, deuten darauf hin, dass Levetiracetam die Serumkonzentrationen anderer vorhandener Antiepileptika (Phenytoin, Carbamazepin, Valproinsäure, Phenobarbital, Lamotrigin, Gabapentin und Primidon) nicht beeinflusste und dass diese ihrerseits die Pharmakokinetik von Levetiracetam nicht beeinflussten.

Wie bei Erwachsenen gibt es keine Evidenz für klinisch signifikante Arzneimittelinteraktionen bei pädiatrischen Patienten, die bis zu 60 mg/kg/Tag Levetiracetam erhielten.

Eine retrospektive Beurteilung der pharmakokinetischen Interaktionen bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie (4 bis 17 Jahre) bestätigte, dass die Zusatzbehandlung mit oral angewendetem Levetiracetam die Steady-State-Serumkonzentrationen von gleichzeitig angewendetem Carbamazepin und Valproat nicht beeinflusste. Die Daten wiesen jedoch darauf hin, dass bei Kindern, die enzyminduzierende Antiepileptika einnahmen, die Clearance von Levetiracetam um 20 % erhöht war. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

#### Probenecid

Probenecid (viermal täglich 500 mg), ein Hemmstoff der renalen tubulären Sekretion, hemmt die renale Clearance des primären Metaboliten, jedoch nicht die von Levetiracetam. Dennoch bleibt die Konzentration dieses Metaboliten niedrig.

#### Methotrexat

Es wurde berichtet, dass sich bei gleichzeitiger Anwendung von Levetiracetam und Methotrexat die Methotrexat-Clearance verringert. Dies führt zu einer Erhöhung/Verlängerung der Methotrexatkonzentration im Blut bis hin zu potentiell toxischen Konzentrationen. Die Serumkonzentration von Methotrexat und Levetiracetam sollte bei Patienten, die gleichzeitig mit diesen beiden Arzneimitteln behandelt werden, sorgfältig überwacht werden.

#### Orale Kontrazeptiva und andere pharmakokinetische Wechselwirkungen

Eine tägliche Dosis von 1 000 mg Levetiracetam beeinflusste die Pharmakokinetik von oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel) nicht; die endokrinen Parameter (luteinisierendes Hormon und Progesteron) wurden nicht verändert. Eine tägliche Einnahme von 2 000 mg Levetiracetam hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin und Warfarin; die Prothrombinzeit wurde nicht verändert. Ebenso hatte die gleichzeitige Anwendung von Digoxin, oralen Kontrazeptiva oder Warfarin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Levetiracetam.

#### Laxanzien

Es gibt vereinzelte Berichte darüber, dass die Wirksamkeit von oral angewendetem Levetiracetam durch die gleichzeitige Einnahme des osmotisch wirksamen Abführmittels Macrogol verringert wird.

Daher sollte Macrogol eine Stunde vor und eine Stunde nach der Einnahme von Levetiracetam nicht eingenommen werden.

#### Nahrungsmittel und Alkohol

Das Ausmaß der Resorption von Levetiracetam wurde durch Nahrungsmittel nicht verändert, aber die Resorptionsgeschwindigkeit leicht verringert.

Daten über eine mögliche Wechselwirkung von Levetiracetam mit Alkohol liegen nicht vor.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine fachärztliche Beratung erhalten. Bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollte die Notwendigkeit der Behandlung mit Levetiracetam neu überprüft werden. Wie bei allen Antiepileptika muss ein plötzliches Absetzen von Levetiracetam vermieden werden, da es zu Rebound-Anfällen mit ernsthaften Folgen für die Frau und das ungeborene Kind führen kann. Soweit möglich, ist eine Monotherapie zu bevorzugen, da bei einer Therapie mit mehreren Antiepileptika das Risiko für angeborene Fehlbildungen in Abhängigkeit von den verwendeten Antiepileptika erhöht sein kann.

#### Schwangerschaft

Die umfangreichen, seit der Markteinführung erhobenen Daten von Frauen, die eine Levetiracetam-Monotherapie während der Schwangerschaft erhalten hatten (über 1 800 Frauen, von denen mehr als 1 500 Levetiracetam im ersten Trimenon erhielten), weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für erhebliche angeborene Fehlbildungen hin. Zur neurologischen Entwicklung der Kinder, die einer Keppra-Monotherapie *in utero* ausgesetzt waren, ist die Datenlage begrenzt. Die aktuell vorliegenden epidemiologischen Studien (mit Daten von etwa 100 Kindern) weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen oder -verzögerungen hin.

Levetiracetam kann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn dies nach sorgfältiger Abwägung für klinisch erforderlich erachtet wird. Es wird in diesem Fall empfohlen, die Behandlung mit der geringstmöglichen wirksamen Dosis durchzuführen.

Physiologische Veränderungen während der Schwangerschaft können die Levetiracetam-Konzentration beeinflussen. Eine Abnahme der Levetiracetam-Plasma-Konzentration wurde während der Schwangerschaft beobachtet. Diese Abnahme ist deutlich ausgeprägter im dritten Trimenon (bis zu 60 % der Anfangskonzentration vor Schwangerschaftsbeginn). Eine angemessene klinische Betreuung von Schwangeren, die mit Levetiracetam behandelt werden, sollte sichergestellt sein.

#### Stillzeit

Levetiracetam wird in die Muttermilch ausgeschieden. Daher wird das Stillen nicht empfohlen. Sollte jedoch eine Behandlung mit Levetiracetam während der Stillzeit erforderlich sein, müssen Nutzen und Risiko einer Behandlung, unter Berücksichtigung der Bedeutung des Stillens für den Säugling, gegeneinander abgewogen werden.

#### Fertilität

In tierexperimentellen Studien konnte kein Einfluss auf die Fertilität festgestellt werden (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine klinischen Daten vor. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Levetiracetam hat geringe bis mäßige Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund einer möglichen individuell unterschiedlichen Empfindlichkeit können bei einigen Patienten insbesondere zu Behandlungsbeginn oder nach einer Dosissteigerung Somnolenz oder andere zentralnervöse Störungen auftreten. Deshalb ist bei Tätigkeiten, die ein hohes Maß an Aufmerksamkeit erfordern, wie z. B. beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen, Vorsicht geboten. Patienten sollte geraten werden, kein Fahrzeug

zu führen oder Maschinen zu bedienen, bis sich herausgestellt hat, dass ihre Fähigkeit zur Durchführung solcher Aktivitäten nicht beeinträchtigt ist.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Nasopharyngitis, Somnolenz, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Schwindel. Das folgende Nebenwirkungsprofil basiert auf der Analyse zusammengefasster placebokontrollierter klinischer Studien aller untersuchten Indikationen mit insgesamt 3416 Patienten, die mit Levetiracetam behandelt wurden. Diese Daten wurden mit Daten aus entsprechenden offenen Verlängerungsstudien sowie Erfahrungen aus der Anwendung von Levetiracetam seit der Markteinführung ergänzt. Das Unbedenklichkeitsprofil von Levetiracetam ist im Allgemeinen in den verschiedenen Altersgruppen (Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche) und unterschiedlichen zugelassenen Epilepsieindikationen ähnlich.

##### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen, die aus klinischen Studien (Erwachsene, Jugendliche, Kinder und Säuglinge ab 1 Monat) sowie aus der Zeit seit der Markteinführung berichtet wurden, nach Organklassen und Häufigkeit geordnet aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach absteigender Schwere geordnet aufgeführt und ihre Häufigkeitsangaben werden wie folgt definiert: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) und sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ).

<u>MedDRA Systemorganklasse</u>	<u>Häufigkeitsangaben</u>				
	<u>Sehr häufig</u>	<u>Häufig</u>	<u>Gelegentlich</u>	<u>Selten</u>	<u>Sehr selten</u>
<u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u>	Nasopharyngitis			Infektion	
<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u>			Thrombozytopenie, Leukopenie	Panzytopenie, Neutropenie, Agranulozytose	
<u>Erkrankungen des Immunsystems</u>				Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Überempfindlichkeit (einschließlich Angioödem und Anaphylaxie)	
<u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u>		Anorexie	Gewichtsverlust, Gewichtszunahme	Hyponatriämie	

<u>MedDRA Systemorganklasse</u>	<u>Häufigkeitsangaben</u>				
	<u>Sehr häufig</u>	<u>Häufig</u>	<u>Gelegentlich</u>	<u>Selten</u>	<u>Sehr selten</u>
<u>Psychiatrische Erkrankungen</u>		Depression, Feindseligkeit / Aggression, Angst, Insomnie, Nervosität / Reizbarkeit	Suizidversuch, suizidale Gedanken, psychotische Störungen, anormales Verhalten, Halluzination, Wut, Konfusion, Panikattacke, emotionale Labilität / Stimmungsschwankungen, Agitiertheit	Suizid, Persönlichkeitsstörungen, anormales Denken, Delirium	Zwangsstörung**
<u>Erkrankungen des Nervensystems</u>	Somnolenz, Kopfschmerzen	Konvulsion, Gleichgewichtsstörungen, Schwindel, Lethargie, Tremor	Amnesie, Beeinträchtigung des Gedächtnisses, Koordinationsstörungen / Ataxie, Parästhesie, Aufmerksamkeitsstörungen	Choreoathetose, Dyskinesie, Hyperkinesie, Gangstörungen, Enzephalopathie, Verschlechterung von Anfällen, malignes neuroleptisches Syndrom*	
<u>Augenerkrankungen</u>			Diplopie, verschwommenes Sehen		
<u>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</u>		Drehschwindel			
<u>Herzerkrankungen</u>				verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm	
<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</u>		Husten			
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>		Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Erbrechen, Nausea		Pankreatitis	
<u>Leber- und Gallenerkrankungen</u>			anormaler Leberfunktionstest	Leberversagen, Hepatitis	
<u>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</u>				Akute Nierenschädigung	

MedDRA Systemorganklasse	Häufigkeitsangaben				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</u>		Rash	Alopezie, Ekzem, Juckreiz	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme	
<u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</u>			Muskelschwäche, Myalgie	Rhabdomyolyse, erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut*	
<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</u>		Asthenie/ Müdigkeit			
<u>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</u>			Verletzung		

\* Prävalenz erheblich höher in japanischen Patienten verglichen mit nicht japanischen Patienten.

\*\* Im Rahmen der Überwachung nach Markteinführung wurden bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Zwangsstörungen oder psychiatrischen Erkrankungen sehr seltene Fälle einer Entwicklung von Zwangsstörungen beobachtet.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Das Risiko einer Anorexie ist höher, wenn Levetiracetam zusammen mit Topiramaten angewendet wird. In mehreren Fällen von Haarausfall wurde nach dem Absetzen von Levetiracetam eine Besserung beobachtet.

Bei einigen Fällen einer Panzytopenie wurde eine Knochenmarksdepression festgestellt.

Fälle einer Enzephalopathie traten im Allgemeinen zu Beginn der Behandlung (wenige Tage bis zu einigen Monaten) auf und waren nach dem Absetzen der Behandlung reversibel.

#### Kinder und Jugendliche

In placebokontrollierten und offenen Verlängerungsstudien wurden 190 Patienten im Alter von 1 Monat bis unter 4 Jahren mit Levetiracetam behandelt. Sechzig dieser Patienten wurden in placebokontrollierten Studien mit Levetiracetam behandelt. In placebokontrollierten und offenen Verlängerungsstudien wurden 645 Patienten im Alter von 4 bis 16 Jahren mit Levetiracetam behandelt. 233 dieser Patienten wurden in placebokontrollierten Studien mit Levetiracetam behandelt. Die Daten beider pädiatrischen Altersgruppen wurden mit Daten aus der Anwendung von Levetiracetam seit der Markteinführung ergänzt.

Zusätzlich wurden in einer Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung 101 Kleinkinder unter 12 Monaten behandelt. Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken zu Levetiracetam für Kinder unter 12 Monaten mit Epilepsie identifiziert.

Das Nebenwirkungsprofil von Levetiracetam ist im Allgemeinen in den verschiedenen Altersgruppen und zugelassenen Epilepsieindikationen ähnlich. Ergebnisse zur Sicherheit aus placebokontrollierten klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen stimmten mit denen Erwachsener überein, mit Ausnahme von Nebenwirkungen, die das Verhalten und die Psyche betreffen. Diese traten häufiger bei Kindern als bei Erwachsenen auf. Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 16 Jahren traten Erbrechen (sehr häufig, 11,2 %), Agitiertheit (häufig, 3,4 %), Stimmungsschwankungen (häufig, 2,1 %), emotionale Labilität (häufig, 1,7 %), Aggression (häufig, 8,2 %), anormales Verhalten (häufig, 5,6 %) und Lethargie (häufig, 3,9 %) häufiger als in anderen Altersgruppen oder im gesamten Nebenwirkungsprofil auf. Bei Säuglingen und Kindern im Alter von 1 Monat bis unter 4 Jahren traten Reizbarkeit (sehr häufig, 11,7 %) und Koordinationsstörungen (häufig, 3,3 %) häufiger als in anderen Altersgruppen oder im gesamten Nebenwirkungsprofil auf.

In einer doppelblinden, placebokontrollierten pädiatrischen Studie zur Sicherheit, die auf „Nicht-Unterlegenheit“ prüfte, wurde beurteilt, welche kognitiven und neuropsychologischen Wirkungen Levetiracetam auf Kinder im Alter von 4 bis 16 Jahren, die an partiellen Anfällen leiden, hat. Keppra war im Vergleich zu Placebo gleichwertig in Bezug auf die Differenz zu den Ausgangswerten des „Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite score“ in der „per-protocol“ Patientenpopulation. Ergebnisse, die sich auf das Verhalten und die Gefühlslage bezogen, deuten darauf hin, dass sich aggressives Verhalten bei den mit Levetiracetam behandelten Patienten unter standardisierten Bedingungen gemessen mit einer validierten Messskala (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist) verschlechterte. Allerdings zeigten Studienteilnehmer, die Levetiracetam während der offenen Langzeit-Nachbeobachtungsstudie einnahmen, im Durchschnitt keine Verschlechterung des Verhaltens und der Gefühlslage; insbesondere die Ergebnisse für aggressives Verhalten waren nicht schlechter als die Ausgangswerte.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

### Symptome

Bei Überdosierung von Keppra wurde Somnolenz, Agitiertheit, Aggression, herabgesetztes Bewusstsein, Atemdepression und Koma beobachtet.

### Behandlung einer Überdosierung

Nach einer akuten Überdosierung kann der Magen durch Magenspülung oder durch Auslösen von Erbrechen entleert werden. Ein spezifisches Antidot für Levetiracetam ist nicht bekannt. Die Behandlung einer Überdosierung erfolgt symptomatisch und kann eine Hämodialyse einschließen. Die Extraktionsrate bei Dialyse beträgt für Levetiracetam 60 % und für den primären Metaboliten 74 %.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX14.



Der Wirkstoff Levetiracetam ist ein Pyrrolidon-Derivat (*S*-Enantiomer des  $\alpha$ -Ethyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid) und chemisch nicht mit bekannten Antiepileptika verwandt.

### Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Levetiracetam muss noch vollständig aufgeklärt werden. *In-vitro*- und *In-vivo*-Experimente deuten darauf hin, dass Levetiracetam grundlegende Zellfunktionen und die normale Neurotransmission nicht verändert.

*In-vitro*-Studien zeigen, dass Levetiracetam die intraneuronalen  $Ca^{2+}$ -Spiegel beeinflusst, indem der durch N-Typ-Kanäle vermittelte  $Ca^{2+}$ -Strom partiell inhibiert sowie die Freisetzung von  $Ca^{2+}$  aus intraneuronalen Speichern vermindert wird. Weiterhin kehrt es partiell die Reduktion der GABA- und Glycin-gesteuerten Ströme um, die durch Zink und  $\beta$ -Carboline induziert wird. Darüber hinaus wurde in *In-vitro*-Studien gezeigt, dass Levetiracetam an eine spezifische Stelle im Hirngewebe von Nagern bindet. Bei dieser Bindungsstelle handelt es sich um das synaptische Vesikelprotein 2A, von dem angenommen wird, dass es an der Vesikelfusion und der Exozytose von Neurotransmittern beteiligt ist. Levetiracetam und verwandte Analoga weisen bei der Bindungsaffinität zum synaptischen Vesikelprotein 2A eine Rangfolge auf, die im audiogenen Epilepsie-Modell an der Maus mit der Potenz ihres antikonvulsiven Schutzes korreliert ist. Dieser Befund weist darauf hin, dass die Interaktion zwischen Levetiracetam und dem synaptischen Vesikelprotein 2A zu dem antiepileptischen Wirkmechanismus des Arzneimittels beizutragen scheint.

### Pharmakodynamische Wirkungen

Levetiracetam gewährt in einer Vielzahl von Tiermodellen für partielle und primär generalisierte Anfälle einen Anfallsschutz, ohne einen prokonvulsiven Effekt zu haben. Der primäre Metabolit ist inaktiv.

Das breite pharmakologische Profil von Levetiracetam wurde durch die Aktivität sowohl bei partiellen als auch bei generalisierten Epilepsien (epileptiforme Entladung / photoparoxysmale Response) beim Menschen bestätigt.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

*Zusatzbehandlung partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie*

Bei Erwachsenen wurde die Wirksamkeit von Levetiracetam in 3 doppelblinden, placebokontrollierten Studien mit 1 000 mg, 2 000 mg oder 3 000 mg/Tag, aufgeteilt auf 2 Einzeldosen, und einer Behandlungsdauer von bis zu 18 Wochen nachgewiesen. In einer zusammenfassenden Analyse betrug der prozentuale Anteil der Patienten, bei dem auf stabiler Dosis (12/14 Wochen) eine Anfallsfrequenzreduktion partieller Anfälle pro Woche von 50 % oder mehr im Vergleich zur Baseline erzielt wurde, 27,7 % bei Patienten mit 1 000 mg, 31,6 % bei Patienten mit 2 000 mg bzw. 41,3 % bei Patienten mit 3 000 mg Levetiracetam und 12,6 % bei Patienten, die Placebo erhielten.

### Kinder und Jugendliche

Bei Kindern (4 bis 16 Jahre) wurde die Wirksamkeit von Levetiracetam in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit 198 Patienten und einer Behandlungsdauer von 14 Wochen nachgewiesen. In dieser Studie erhielten die Patienten Levetiracetam in einer festen Dosierung von 60 mg/kg/Tag (aufgeteilt auf 2 Einzeldosen).

Bei 44,6 % der mit Levetiracetam und 19,6 % der mit Placebo behandelten Patienten war die Häufigkeit der partiellen Anfälle pro Woche im Vergleich zur Baseline um 50 % oder mehr reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 11,4 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 7,2 % für mindestens 1 Jahr anfallsfrei.

Bei pädiatrischen Patienten (1 Monat bis unter 4 Jahren) wurde die Wirksamkeit von Levetiracetam in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit 116 Patienten und einer Behandlungsdauer von 5 Tagen nachgewiesen. In dieser Studie erhielten die Patienten in Übereinstimmung mit ihrer

altersabhängigen Dosierungsempfehlung eine Tagesdosis von 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg oder 50 mg/kg der Lösung zum Einnehmen. In dieser Studie wurde bei Säuglingen ab 1 Monat bis unter 6 Monaten eine Dosis von 20 mg/kg/Tag, die auf 40 mg/kg/Tag gesteigert wurde, verwendet. Bei Säuglingen und Kleinkindern ab 6 Monaten bis unter 4 Jahren wurde eine Dosis von 25 mg/kg/Tag, die bis auf 50 mg/kg/Tag gesteigert wurde, verwendet. Die Gesamttagesdosis wurde auf 2 Einzeldosen aufgeteilt.

Die primäre Wirksamkeitsvariable war der prozentuale Anteil der Patienten, die im Vergleich zum Ausgangswert eine Reduktion der Anfallsfrequenz von täglichen partiellen Anfällen von mindestens 50 % hatten. Diese wurde durch einen verblindeten, zentralen Befunder auf der Basis von 48-Stunden Video-EEGs ausgewertet. Die Bewertung der Wirksamkeit basierte auf den 24-Stunden Video-EEGs von 109 Patienten, die zu Beginn und zu den Beobachtungszeitpunkten aufgezeichnet wurden. 43,6 % der mit Levetiracetam behandelten Patienten und 19,6 % der Patienten, die Placebo erhielten, sprachen auf die Behandlung an. Die Ergebnisse sind konsistent über die verschiedenen Altersgruppen. Wurde die Behandlung über einen längeren Zeitraum weitergeführt, waren 8,6 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 7,8 % der Patienten für mindestens 1 Jahr anfallsfrei.

35 Kleinkinder unter 1 Jahr mit partiellen Anfällen wurden im Rahmen placebokontrollierter klinischer Studien behandelt. Hiervon waren nur 13 jünger als 6 Monate.

#### *Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Patienten ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie*

Die Wirksamkeit von Levetiracetam als Monotherapie wurde in einer Nicht-Unterlegenheits-Studie im Vergleich zu kontrolliert freigesetztem Carbamazepin (controlled release, CR) in einem doppelblinden Parallelgruppen-Design bei 576 Patienten ab 16 Jahren mit neu oder kürzlich diagnostizierter Epilepsie nachgewiesen. Die Patienten mussten entweder nicht-provozierte partielle Anfälle oder generalisierte tonisch-klonische Anfälle aufweisen. Die Patienten wurden auf 400 – 1 200 mg Carbamazepin CR/Tag oder auf 1 000 – 3 000 mg Levetiracetam/Tag randomisiert. Die Dauer der Behandlung betrug je nach Ansprechen bis zu 121 Wochen.

Bei 73,0 % der mit Levetiracetam und 72,8 % der mit Carbamazepin CR behandelten Patienten wurde Anfallsfreiheit von 6 Monaten erreicht; der berechnete absolute Unterschied zwischen den Behandlungen betrug 0,2 % (95 % KI: -7,8; 8,2). Mehr als die Hälfte der Patienten blieb für 12 Monate anfallsfrei (56,6 % der mit Levetiracetam bzw. 58,5 % der mit Carbamazepin CR behandelten Patienten).

In einer Studie, die die Anwendung in der klinischen Praxis widerspiegelte, konnte bei einer begrenzten Anzahl von Patienten, die auf eine Zusatztherapie mit Levetiracetam ansprachen, die antiepileptische Komedikation abgesetzt werden (36 von 69 erwachsenen Patienten).

#### *Zusatzbehandlung myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit juveniler myoklonischer Epilepsie*

Die Wirksamkeit von Levetiracetam wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit einer Dauer von 16 Wochen bei Patienten ab 12 Jahren, die an verschiedenen Syndromen idiopathischer generalisierter Epilepsie mit myoklonischen Anfällen litten, nachgewiesen. Die Mehrzahl der Patienten hatte juvenile myoklonische Epilepsie.

In dieser Studie betrug die Levetiracetam-Dosis 3 000 mg/Tag, die auf 2 Einzeldosen aufgeteilt wurde. Bei 58,3 % der mit Levetiracetam und 23,3 % der mit Placebo behandelten Patienten wurden die Tage mit myoklonischen Anfällen pro Woche um mindestens 50 % reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 28,6 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 21,0 % der Patienten für mindestens 1 Jahr frei von myoklonischen Anfällen.

#### *Zusatzbehandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie*

Die Wirksamkeit von Levetiracetam wurde in einer 24-wöchigen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie nachgewiesen, die Erwachsene, Jugendliche und eine begrenzte Anzahl von Kindern einschloss, die an verschiedenen Syndromen idiopathischer generalisierter Epilepsie mit

primär generalisierten tonisch-klonischen (PGTC) Anfällen (juvenile myoklonische Epilepsie, juvenile Absencen-Epilepsie, Absencen-Epilepsie des Kindesalters oder Epilepsie mit Aufwach-Grand-Mal) litten. In dieser Studie betrug die Levetiracetam-Dosis für Erwachsene und Jugendliche 3 000 mg/Tag und für Kinder 60 mg/kg/Tag, jeweils aufgeteilt auf 2 Einzeldosen.

Bei 72,2 % der mit Levetiracetam und 45,2 % der mit Placebo behandelten Patienten wurde die Häufigkeit der PGTC-Anfälle pro Woche um 50 % oder mehr reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 47,4 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 31,5 % der Patienten für mindestens 1 Jahr frei von tonisch-klonischen Anfällen.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Levetiracetam ist eine sehr gut lösliche und membrangängige Substanz. Das pharmakokinetische Profil ist dosislinear bei geringer intra- und interindividueller Variabilität. Die Clearance verändert sich nach wiederholter Anwendung nicht. Es gibt keinen Hinweis auf relevante geschlechts- oder rassenspezifische Unterschiede oder zirkadiane Schwankungen. Das pharmakokinetische Profil bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Epilepsie ist vergleichbar.

Aufgrund der vollständigen und linearen Resorption von Levetiracetam ist es möglich, die Plasmaspiegel anhand der oralen Dosis (mg/kg Körpergewicht) vorherzusagen. Es ist daher nicht notwendig, die Plasmaspiegel von Levetiracetam zu überwachen.

Bei Erwachsenen und Kindern wurde eine signifikante Korrelation zwischen den Speichel- und Plasmakonzentrationen gezeigt (das Verhältnis der Speichel-/Plasmakonzentration betrug 1 bis 1,7 für die orale Tablettenformulierung und 4 Stunden nach Einnahme der Dosis für die Lösung).

### Erwachsene und Jugendliche

#### Resorption

Levetiracetam wird nach oraler Gabe rasch resorbiert. Die orale absolute Bioverfügbarkeit beträgt nahezu 100 %.

Maximale Plasmakonzentrationen ( $C_{max}$ ) werden 1,3 Stunden nach der Einnahme erzielt. Bei einer zweimal täglichen Gabe wird die Steady-State-Konzentration nach 2 Tagen erreicht.

Die maximalen Plasmakonzentrationen ( $C_{max}$ ) betragen etwa 31 bzw. 43 µg/ml nach einer Einmalgabe von 1 000 mg bzw. nach der wiederholten Gabe von 1 000 mg zweimal täglich.

Das Ausmaß der Resorption ist dosisunabhängig und wird durch Nahrungsmittel nicht beeinflusst.

#### Verteilung

Zur Verteilung von Levetiracetam im menschlichen Gewebe liegen keine Daten vor.

Weder Levetiracetam noch sein primärer Metabolit werden signifikant an Plasmaproteine gebunden (< 10 %).

Das Verteilungsvolumen von Levetiracetam beträgt annähernd 0,5 bis 0,7 l/kg, ein Wert, der nahe am Volumen des Gesamtkörperwassers liegt.

#### Biotransformation

Im Menschen wird Levetiracetam nicht extensiv metabolisiert. Der Hauptmetabolisierungsweg ist die enzymatische Hydrolyse der Acetamidgruppe von Levetiracetam (24 % der Dosis). Bei der Bildung des primären Metaboliten, ucb L057, sind keine Isoformen des Cytochrom P<sub>450</sub>-Systems der Leber beteiligt. Die Hydrolyse der Acetamidgruppe erfolgt in vielen verschiedenen Geweben einschließlich der zellulären Blutbestandteile. Der Metabolit ucb L057 ist pharmakologisch inaktiv.

Weiterhin wurden zwei Nebenmetaboliten identifiziert. Der eine entsteht durch Hydroxylierung des Pyrrolidonrings (1,6 % der Dosis), der andere durch Öffnung des Pyrrolidonrings (0,9 % der Dosis). Weitere, nicht-identifizierte Abbauprodukte haben einen Anteil von lediglich 0,6 % der Dosis.

Weder für Levetiracetam noch für seinen primären Metaboliten wurde *in vivo* eine Umwandlung der Enantiomere ineinander festgestellt.

*In vitro* hemmte Levetiracetam sowie sein primärer Metabolit weder die wichtigsten menschlichen Cytochrom P<sub>450</sub>-Isoformen der Leber (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 1A2) noch die Glucuronyltransferase (UGT1A1 und UGT1A6) oder die Aktivität der Epoxidhydroxylase. Weiterhin beeinflusst Levetiracetam nicht die *In-vitro*-Glucuronidierung von Valproinsäure.

In Kulturen menschlicher Hepatozyten hatte Levetiracetam eine geringe oder keine Wirkung auf CYP1A2, SULT1E1 oder UGT1A1. Levetiracetam verursachte eine leichte Induktion von CYP2B6 und CYP3A4. Die *In-vitro*-Daten und die *In-vivo*-Interaktionsdaten nach oral verabreichten Kontrazeptiva, Digoxin und Warfarin zeigen, dass *in vivo* keine signifikante Enzyminduktion zu erwarten ist. Deshalb sind Wechselwirkungen zwischen Keppra und anderen Arzneimitteln oder umgekehrt unwahrscheinlich.

### Elimination

Die Plasmahalbwertszeit bei Erwachsenen beträgt 7±1 Stunden und wird weder durch die Dosis noch durch die Art der Anwendung oder wiederholte Anwendung beeinflusst. Die mittlere Gesamtkörperclearance beträgt 0,96 ml/min/kg.

Die Ausscheidung erfolgt mit ca. 95 % der Dosis hauptsächlich über den Urin (annähernd 93 % der Dosis werden innerhalb von 48 Stunden ausgeschieden). Lediglich 0,3 % der Dosis werden mit den Faeces ausgeschieden.

Die kumulierte renale Ausscheidung von Levetiracetam und seinem primären Metaboliten innerhalb der ersten 48 Stunden liegt bei 66 % bzw. 24 % der verabreichten Dosis.

Die renale Clearance von Levetiracetam und ucb L057 beträgt 0,6 bzw. 4,2 ml/min/kg. Diese Werte deuten darauf hin, dass Levetiracetam über glomeruläre Filtration mit anschließender tubulärer Rückresorption ausgeschieden wird, während der primäre Metabolit glomerulär filtriert und zusätzlich noch aktiv tubulär sezerniert wird. Die Elimination von Levetiracetam korreliert mit der Kreatinin-Clearance.

### Ältere Patienten

Die Halbwertszeit von Levetiracetam verlängert sich bei älteren Patienten um etwa 40 % (10 bis 11 Stunden). Dies hängt mit der verminderten Nierenfunktion in dieser Personengruppe zusammen (siehe Abschnitt 4.2).

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Gesamtkörperclearance von Levetiracetam und seinem primären Metaboliten korreliert mit der Kreatinin-Clearance. Es wird daher empfohlen, die tägliche Erhaltungsdosis von Keppra entsprechend der Kreatinin-Clearance bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei anurischen erwachsenen Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium beträgt die Halbwertszeit ca. 25 Stunden zwischen zwei Dialysevorgängen bzw. 3,1 Stunden während einer Dialyse.

Während einer typischen, 4-stündigen Dialyse werden 51 % der Levetiracetam-Dosis aus dem Plasma entfernt.

### Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion ist die Clearance von Levetiracetam nur unwesentlich verändert. Dagegen ist bei den meisten Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung aufgrund einer gleichzeitig vorliegenden Beeinträchtigung der Nierenfunktion die Clearance von Levetiracetam um mehr als 50 % herabgesetzt (siehe Abschnitt 4.2).

## Kinder und Jugendliche

### *Kinder (4 bis 12 Jahre)*

Nach oraler Anwendung einer Einzeldosis von 20 mg/kg bei Kindern mit Epilepsie (6 bis 12 Jahre) beträgt die Halbwertszeit von Levetiracetam 6,0 Stunden. Die Gesamtkörperclearance ist um etwa 30 % höher als bei erwachsenen Epilepsiepatienten.

Nach wiederholter oraler Anwendung (20 mg bis 60 mg/kg/Tag) bei Kindern mit Epilepsie (4 bis 12 Jahre) wurde Levetiracetam schnell resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen wurden 0,5 bis 1,0 Stunde nach der Dosisgabe beobachtet. Bezüglich der maximalen Plasmakonzentrationen und der AUC-Werte (Fläche unter der Kurve) wurden lineare und dosis-proportionale Anstiege beobachtet. Die Eliminationshalbwertszeit betrug etwa 5 Stunden. Die scheinbare Körperclearance betrug 1,1 ml/min/kg.

### *Säuglinge und Kinder (1 Monat bis unter 4 Jahre)*

Nach Anwendung einer Einzeldosis (20 mg/kg) einer 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen bei Kindern mit Epilepsie (1 Monat bis 4 Jahre) wurde Levetiracetam schnell resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen wurden etwa 1 Stunde nach der Dosisgabe beobachtet. Die pharmakokinetischen Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Halbwertszeit kürzer (5,3 h) als bei Erwachsenen (7,2 h) und die scheinbare Clearance schneller (1,5 ml/min/kg) als bei Erwachsenen (0,96 ml/min/kg) war.

In populationspharmakokinetischen Untersuchungen bei Patienten ab 1 Monat bis zu 16 Jahren korrelierte das Körpergewicht signifikant mit der scheinbaren Körperclearance (die Clearance wurde mit zunehmendem Körpergewicht größer) und dem scheinbaren Verteilungsvolumen. Das Alter hatte ebenfalls Einfluss auf beide Parameter. Dieser Effekt war besonders ausgeprägt bei Säuglingen, ließ mit zunehmendem Alter nach und wurde vernachlässigbar ab dem Alter von ungefähr 4 Jahren.

In beiden populationspharmakokinetischen Untersuchungen wurde eine 20%ige Steigerung der scheinbaren Körperclearance von Levetiracetam beobachtet, wenn es zusammen mit einem enzym-induzierenden Antiepileptikum verabreicht wurde.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten kein besonderes Risiko für den Menschen erkennen.

Nebenwirkungen, die bei Ratten und in geringerem Ausmaß auch bei Mäusen nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auftraten, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, jedoch als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, waren Leberveränderungen, die auf eine adaptive Reaktion hinweisen wie z. B. erhöhtes Lebergewicht, zentrolobuläre Hypertrophie, Fettinfiltration und erhöhte Leberenzyme im Plasma.

Bei einer Dosis von bis zu 1 800 mg/kg/Tag (6-fache MRHD basierend auf einer Exposition in mg/m<sup>2</sup>) wurde bei Ratten weder in der Eltern- noch in der F1-Generation eine Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fertilität oder des Fortpflanzungsverhaltens beobachtet.

Zwei embryofetale Entwicklungsstudien (EFD) in Ratten wurden mit Dosen von 400, 1 200 und 3 600 mg/kg/Tag durchgeführt. Nur in einer der beiden EFD Studien zeigte sich bei der höchsten Dosis von 3 600 mg/kg/Tag, eine leichte Verringerung des Gewichts der Feten verbunden mit einem marginalen Anstieg von Skelettveränderungen bzw. geringfügigen Anomalien. Es wurde kein Einfluss auf die Embryosterblichkeit und keine erhöhte Missbildungsrate beobachtet. Der NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) lag für schwangere weibliche Ratten bei 3 600 mg/kg/Tag (12-fache MRHD auf Basis von mg/m<sup>2</sup>) und für die Feten bei 1 200 mg/kg/Tag.

Vier embryofetale Entwicklungsstudien wurden in Kaninchen mit Dosen von 200, 600, 800, 1 200 und 1 800 mg/kg/Tag durchgeführt. Bei einer Dosis von 1 800 mg/kg/Tag wurde eine deutliche maternale Toxizität beobachtet und ein verringertes Gewicht der Feten, das mit einer Zunahme von kardiovaskulären und skelettalen Anomalien assoziiert war. Der NOAEL lag bei Muttertieren unter 200 mg/kg/Tag und bei 200 mg/kg/Tag bei den Feten (entspricht der MRHD auf Basis von mg/m<sup>2</sup>). Eine peri- und postnatale Entwicklungsstudie wurde in Ratten durchgeführt, denen Levetiracetam in Dosen von 70, 350 und 1 800 mg/kg/Tag verabreicht wurde. Der NOAEL der Muttertiere (F0) und der direkten Nachkommen (F1) lag bei  $\geq 1\ 800$  mg/kg/Tag bezogen auf die Überlebensrate, das Wachstum und die Entwicklung bis zum Zeitpunkt des Entwöhrens (6-fache MRHD auf Basis von mg/m<sup>2</sup>).

Neonatale und juvenile tierexperimentelle Studien bei Ratten und Hunden zeigten, dass bei keinem der Standardendpunkte bezüglich Entwicklung und Reife unerwünschte Effekte bei Dosen bis zu 1 800 mg/kg/Tag beobachtet wurden (6 bis 17-fache MRHD auf Basis von mg/m<sup>2</sup>).

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Tablettenkern:

Croscarmellose-Natrium

Macrogol 6 000

Hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug:

Polyvinylalkohol, part. hydrolysiert

Titandioxid (E 171)

Macrogol 3350

Talkum

Gelborange S, Aluminiumsalz (E 110)

Eisen(III)-oxid (E 172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminium/PVC-Blisterpackungen zu 20, 30, 50, 60, 80, 100 Filmtabletten und Bündelpackungen mit 200 (2 Packungen mit 100) Filmtabletten in Faltschachteln verpackt.

Aluminium/PVC perforierter Blister zur Abgabe von Einzeldosen mit 100 x 1 Filmtablette in Faltschachteln verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brüssel  
Belgien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. September 2000  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. August 2015

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kepra 1 000 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 1 000 mg Levetiracetam.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weiß, 19 mm lang, mit Bruchkerbe und Prägung des Codes „ucb“ und „1 000“ auf einer Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Kepra ist zur Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie indiziert.

Kepra ist indiziert zur Zusatzbehandlung

- partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie.
- myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit juveniler myoklonischer Epilepsie.
- primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

##### *Partielle Anfälle*

Die empfohlene Dosierung für eine Monotherapie (ab 16 Jahren) ist dieselbe wie für eine Zusatzbehandlung, wie im Folgenden beschrieben.

##### *Alle Indikationen*

*Erwachsene (≥ 18 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht*

Die therapeutische Initialdosis beträgt zweimal täglich 500 mg. Mit dieser Dosis kann ab dem ersten Behandlungstag begonnen werden.

Basierend auf der Beurteilung des Arztes bezüglich einer Verringerung von Anfällen gegenüber möglichen Nebenwirkungen kann allerdings auch eine geringere Initialdosis von 250 mg zweimal täglich verabreicht werden. Diese kann nach zwei Wochen auf 500 mg zweimal täglich erhöht werden.

Je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Tagesdosis bis auf zweimal täglich 1 500 mg gesteigert werden. Dosiserhöhungen bzw. -reduzierungen können in Schritten von zweimal täglich 250 mg oder 500 mg alle zwei bis vier Wochen vorgenommen werden.



*Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit weniger als 50 kg Körpergewicht und Kinder ab einem Alter von 1 Monat*

Der Arzt sollte die entsprechend Alter, Körpergewicht und erforderlicher Dosis am besten geeignete Darreichungsform, Packungsgröße und Arzneimittelstärke verordnen. Für Dosisanpassungen gemäß Körpergewicht ist der Abschnitt *Kinder und Jugendliche* zu beachten.

#### Beendigung der Behandlung

Falls Levetiracetam abgesetzt werden muss, sollte dies ausschleichend erfolgen (z. B. bei Erwachsenen und Jugendlichen, die mehr als 50 kg wiegen: Verminderung der Dosis um zweimal täglich 500 mg alle zwei bis vier Wochen; bei Säuglingen älter als 6 Monate, Kindern und Jugendlichen, die weniger als 50 kg wiegen: die Dosisverminderung sollte nicht mehr als 10 mg/kg zweimal täglich alle 2 Wochen betragen; bei Säuglingen unter 6 Monaten: die Dosisverminderung sollte nicht mehr als 7 mg/kg zweimal täglich alle 2 Wochen betragen).

#### Spezielle Patientengruppen

##### *Ältere Patienten (ab 65 Jahren)*

Bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe „Eingeschränkte Nierenfunktion“).

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Die Tagesdosis muss individuell entsprechend der Nierenfunktion festgelegt werden.

Die Dosisanpassung bei erwachsenen Patienten sollte gemäß der folgenden Tabelle vorgenommen werden. Bei der Anwendung dieser Tabelle zur Dosisanpassung muss der Wert der Kreatinin-Clearance (CLCr) des Patienten in ml/min abgeschätzt werden. Die CLCr in ml/min kann für Erwachsene und Jugendliche, die mehr als 50 kg wiegen, aus dem Serum-Kreatinin (mg/dl) nach folgender Formel bestimmt werden:

$$\text{CLCr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{Alter (Jahre)}] \times \text{Gewicht (kg)}}{72 \times \text{Serum-Kreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ bei Frauen})$$

Die Kreatinin-Clearance wird wie folgt an die Körperoberfläche (KO) angepasst:

$$\text{CLCr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLCr (ml/min)}}{\text{KO des Patienten (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Dosisanpassung bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die mehr als 50 kg wiegen

Gruppe	Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dosis und Einnahmehäufigkeit
Normal	≥ 80	500 bis 1 500 mg zweimal täglich
Leicht	50-79	500 bis 1 000 mg zweimal täglich
Mäßig	30-49	250 bis 750 mg zweimal täglich
Schwer	< 30	250 bis 500 mg zweimal täglich
Dialysepflichtige Patienten <sup>(1)</sup>	-	500 bis 1 000 mg einmal täglich <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Am ersten Tag der Behandlung mit Levetiracetam wird eine Initialdosis von 750 mg empfohlen.

<sup>(2)</sup> Nach der Dialyse wird eine zusätzliche Dosis von 250 bis 500 mg empfohlen.

Bei Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Levetiracetam-Dosis entsprechend der Nierenfunktion angepasst werden, da die Levetiracetam-Clearance mit der Nierenfunktion korreliert. Diese Empfehlung basiert auf einer Studie bei erwachsenen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Die CLcr in ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kann für Jugendliche, Kinder und Säuglinge aus dem Serum-Kreatinin (mg/dl) nach folgender Formel (Schwartz-Formel) bestimmt werden:

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

ks = 0,45 für voll ausgetragene Säuglinge und Kleinkinder bis zu 1 Jahr; ks = 0,55 für Kinder unter 13 Jahren und weibliche Jugendliche; ks = 0,7 für männliche Jugendliche.

Dosisanpassung bei Säuglingen, Kindern und jugendlichen Patienten, die weniger als 50 kg wiegen, mit eingeschränkter Nierenfunktion

Gruppe	Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Dosis und Einnahmehäufigkeit <sup>(1)</sup>	
		Säuglinge von 1 Monat bis unter 6 Monaten	Säuglinge und Kleinkinder von 6 bis 23 Monaten, Kinder und Jugendliche unter 50 kg Körpergewicht
Normal	≥ 80	7 bis 21 mg/kg (0,07 bis 0,21 ml/kg) zweimal täglich	10 bis 30 mg/kg (0,10 bis 0,30 ml/kg) zweimal täglich
Leicht	50-79	7 bis 14 mg/kg (0,07 bis 0,14 ml/kg) zweimal täglich	10 bis 20 mg/kg (0,10 bis 0,20 ml/kg) zweimal täglich
Mäßig	30-49	3,5 bis 10,5 mg/kg (0,035 bis 0,105 ml/kg) zweimal täglich	5 bis 15 mg/kg (0,05 bis 0,15 ml/kg) zweimal täglich
Schwer	< 30	3,5 bis 7 mg/kg (0,035 bis 0,07 ml/kg) zweimal täglich	5 bis 10 mg/kg (0,05 bis 0,10 ml/kg) zweimal täglich
Dialysepflichtige Patienten	--	7 bis 14 mg/kg (0,07 bis 0,14 ml/kg) einmal täglich <sup>(2) (4)</sup>	10 bis 20 mg/kg (0,10 bis 0,20 ml/kg) einmal täglich <sup>(3) (5)</sup>

<sup>(1)</sup> Für Dosierungen unter 250 mg, für Dosierungen, die kein Vielfaches von 250 mg sind, oder wenn die Dosierempfehlung nicht durch die Einnahme mehrerer Tabletten erreicht werden kann und bei Patienten, die keine Tabletten einnehmen können, sollte Keppra Lösung zum Einnehmen verwendet werden.

<sup>(2)</sup> Am ersten Tag der Behandlung mit Levetiracetam wird eine Initialdosis von 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) empfohlen.

<sup>(3)</sup> Am ersten Tag der Behandlung mit Levetiracetam wird eine Initialdosis von 15 mg/kg (0,15 ml/kg) empfohlen.

<sup>(4)</sup> Nach der Dialyse wird eine zusätzliche Dosis von 3,5 bis 7 mg/kg (0,035 bis 0,07 ml/kg) empfohlen.

<sup>(5)</sup> Nach der Dialyse wird eine zusätzliche Dosis von 5 bis 10 mg/kg (0,05 bis 0,10 ml/kg) empfohlen.

### Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion kann die Kreatinin-Clearance zu einer Fehleinschätzung der Niereninsuffizienz führen. Daher wird eine Halbierung der täglichen Erhaltungsdosis empfohlen, wenn die Kreatinin-Clearance weniger als 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> beträgt.

## Kinder und Jugendliche

Der Arzt sollte die entsprechend Alter, Körpergewicht und erforderlicher Dosis am besten geeignete Darreichungsform, Packungsgröße und Arzneimittelstärke verordnen.

Die Filmtabletten sind nicht für die Anwendung bei Säuglingen und Kindern unter 6 Jahren geeignet. Keppra Lösung zum Einnehmen ist die geeignete Darreichungsform für diese Patientengruppe. Des Weiteren sind die verfügbaren Tablettenstärken nicht geeignet für die Initialbehandlung von Kindern, die weniger als 25 kg wiegen, von Patienten, die keine Tabletten einnehmen können, oder für die Anwendung von Dosierungen unter 250 mg. In all diesen Fällen sollte Keppra Lösung zum Einnehmen verwendet werden.

### *Monotherapie*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Keppra als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

*Jugendliche (16 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht mit partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei neu diagnostizierter Epilepsie*

siehe obiger Abschnitt für *Erwachsene ( $\geq 18$  Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht*

*Zusatzbehandlung für Säuglinge im Alter von 6 bis 23 Monaten, Kinder (2 bis 11 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit einem Körpergewicht unter 50 kg*

Keppra Lösung zum Einnehmen ist die bevorzugte Darreichungsform für Säuglinge und Kinder unter 6 Jahren.

Bei Kindern ab 6 Jahren, sollte für Dosierungen unter 250 mg, für Dosierungen, die kein Vielfaches von 250 mg sind, oder wenn die Dosierempfehlung nicht durch die Einnahme mehrerer Tabletten erreicht werden kann und bei Patienten, die keine Tabletten einnehmen können, Keppra Lösung zum Einnehmen verwendet werden.

Für alle Indikationen sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden. Die Anfangsdosis für Kinder und Jugendliche ab 25 kg Körpergewicht sollte 250 mg zweimal täglich und die Höchstdosis 750 mg zweimal täglich betragen.

Die Dosis für Kinder ab einem Gewicht von 50 kg ist für alle Indikationen dieselbe wie für Erwachsene.

siehe obiger Abschnitt für *Erwachsene ( $\geq 18$  Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht* für alle Indikationen

*Zusatzbehandlung für Säuglinge im Alter von 1 Monat bis unter 6 Monaten*

Die Lösung zum Einnehmen ist die geeignete Darreichungsform für Säuglinge.

### Art der Anwendung

Die Filmtabletten sind mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen. Sie können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Nach der oralen Verabreichung kann der bittere Geschmack von Levetiracetam wahrnehmbar sein. Die Tagesdosis wird auf zwei gleich große Einzeldosen verteilt.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff bzw. andere Pyrrolidon-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Anwendung von Levetiracetam bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann eine Dosisanpassung erfordern. Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen muss die Nierenfunktion überprüft werden, bevor die Dosis festgelegt wird (siehe Abschnitt 4.2).

##### Akute Nierenschädigung

Die Anwendung von Levetiracetam wurde in sehr seltenen Fällen mit akuter Nierenschädigung in Zusammenhang gebracht. Diese kann nach wenigen Tagen bis zu mehreren Monaten auftreten.

##### Blutbild

Seltene Fälle einer reduzierten Anzahl von Blutzellen (Neutropenie, Agranulozytose, Leukopenie, Thrombozytopenie und Panzytopenie) wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Levetiracetam beschrieben, in der Regel zu Beginn der Behandlung. Ein komplettes Blutbild wird bei Patienten mit erheblicher Schwäche, Pyrexie, wiederkehrenden Infektionen oder Koagulationsstörungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

##### Suizid

Über Suizid, Suizidversuch, suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika (einschließlich Levetiracetam) behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter placebokontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Depression und/oder Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen von Depression und/oder Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

##### Anormales und aggressives Verhalten

Levetiracetam kann zu psychotischen Symptomen und Verhaltensauffälligkeiten einschließlich Reizbarkeit und Aggressivität führen. Patienten, die mit Levetiracetam behandelt werden, sollten auf die Entwicklung psychiatrischer Anzeichen überwacht werden, die auf wesentliche Stimmungsänderungen und/oder Persönlichkeitsveränderungen hindeuten. Wenn solches Verhalten bemerkt wird, sollte eine Anpassung der Behandlung oder ein schrittweises Absetzen der Behandlung in Betracht gezogen werden. Falls ein Absetzen in Betracht gezogen wird, beachten Sie bitte Abschnitt 4.2.

##### Verschlechterung von Anfällen

Wie bei anderen Arten von Antiepileptika kann es vorkommen, dass Levetiracetam in seltenen Fällen die Häufigkeit oder Schwere von Anfällen verschlechtert. Dieser paradoxe Effekt wurde meist im ersten Monat nach Beginn der Behandlung mit Levetiracetam oder nach Erhöhung der Dosis berichtet und war nach Absetzen oder Verringerung der Dosis reversibel. Den Patienten sollte geraten werden, bei einer Verschlechterung der Epilepsie unverzüglich ihren Arzt zu konsultieren.

Über mangelnde Wirksamkeit oder eine Verschlechterung der Anfälle wurde zum Beispiel bei Patienten mit Epilepsie, die mit Mutationen der Alpha-Untereinheit 8 des spannungsabhängigen Natriumkanals (SCN8A) assoziiert ist, berichtet.

##### Verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm

Im Rahmen der Überwachung nach Markteinführung wurden seltene Fälle einer Verlängerung des QT-Intervalls im Elektrokardiogramm (EKG) beobachtet. Levetiracetam sollte mit Vorsicht eingesetzt werden bei Patienten mit einem verlängerten QTc-Intervall, bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die das QTc-Intervall beeinflussen, oder bei Patienten mit relevanten vorbestehenden Herzerkrankungen oder Elektrolytstörungen.

### Kinder und Jugendliche

Die Filmtabletten sind nicht für die Anwendung bei Säuglingen und Kindern unter 6 Jahren geeignet.

Die vorhandenen Daten bei Kindern lassen keinen Einfluss auf das Wachstum und die Pubertät vermuten. Allerdings sind Langzeiteffekte hinsichtlich Lernverhalten, Intelligenz, Wachstum, endokriner Funktion, Pubertät und Gebärfähigkeit bei Kindern nicht bekannt.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Antiepileptika

Die vorliegenden Daten aus klinischen Studien vor der Zulassung, die bei Erwachsenen durchgeführt wurden, deuten darauf hin, dass Levetiracetam die Serumkonzentrationen anderer vorhandener Antiepileptika (Phenytoin, Carbamazepin, Valproinsäure, Phenobarbital, Lamotrigin, Gabapentin und Primidon) nicht beeinflusste und dass diese ihrerseits die Pharmakokinetik von Levetiracetam nicht beeinflussten.

Wie bei Erwachsenen gibt es keine Evidenz für klinisch signifikante Arzneimittelinteraktionen bei pädiatrischen Patienten, die bis zu 60 mg/kg/Tag Levetiracetam erhielten.

Eine retrospektive Beurteilung der pharmakokinetischen Interaktionen bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie (4 bis 17 Jahre) bestätigte, dass die Zusatzbehandlung mit oral angewendetem Levetiracetam die Steady-State-Serumkonzentrationen von gleichzeitig angewendetem Carbamazepin und Valproat nicht beeinflusste. Die Daten wiesen jedoch darauf hin, dass bei Kindern, die enzyminduzierende Antiepileptika einnahmen, die Clearance von Levetiracetam um 20 % erhöht war. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

### Probenecid

Probenecid (viermal täglich 500 mg), ein Hemmstoff der renalen tubulären Sekretion, hemmt die renale Clearance des primären Metaboliten, jedoch nicht die von Levetiracetam. Dennoch bleibt die Konzentration dieses Metaboliten niedrig.

### Methotrexat

Es wurde berichtet, dass sich bei gleichzeitiger Anwendung von Levetiracetam und Methotrexat die Methotrexat-Clearance verringert. Dies führt zu einer Erhöhung/Verlängerung der Methotrexatkonzentration im Blut bis hin zu potentiell toxischen Konzentrationen. Die Serumkonzentration von Methotrexat und Levetiracetam sollte bei Patienten, die gleichzeitig mit diesen beiden Arzneimitteln behandelt werden, sorgfältig überwacht werden.

### Orale Kontrazeptiva und andere pharmakokinetische Wechselwirkungen

Eine tägliche Dosis von 1 000 mg Levetiracetam beeinflusste die Pharmakokinetik von oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel) nicht; die endokrinen Parameter (luteinisierendes Hormon und Progesteron) wurden nicht verändert. Eine tägliche Einnahme von 2 000 mg Levetiracetam hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin und Warfarin; die Prothrombinzeit wurde nicht verändert. Ebenso hatte die gleichzeitige Anwendung von Digoxin, oralen Kontrazeptiva oder Warfarin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Levetiracetam.

### Laxanzien

Es gibt vereinzelte Berichte darüber, dass die Wirksamkeit von oral angewendetem Levetiracetam durch die gleichzeitige Einnahme des osmotisch wirksamen Abführmittels Macrogol verringert wird. Daher sollte Macrogol eine Stunde vor und eine Stunde nach der Einnahme von Levetiracetam nicht eingenommen werden.

### Nahrungsmittel und Alkohol

Das Ausmaß der Resorption von Levetiracetam wurde durch Nahrungsmittel nicht verändert, aber die Resorptionsgeschwindigkeit leicht verringert.

Daten über eine mögliche Wechselwirkung von Levetiracetam mit Alkohol liegen nicht vor.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine fachärztliche Beratung erhalten. Bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollte die Notwendigkeit der Behandlung mit Levetiracetam neu überprüft werden. Wie bei allen Antiepileptika muss ein plötzliches Absetzen von Levetiracetam vermieden werden, da es zu Rebound-Anfällen mit ernsthaften Folgen für die Frau und das ungeborene Kind führen kann. Soweit möglich, ist eine Monotherapie zu bevorzugen, da bei einer Therapie mit mehreren Antiepileptika das Risiko für angeborene Fehlbildungen in Abhängigkeit von den verwendeten Antiepileptika erhöht sein kann.

### Schwangerschaft

Die umfangreichen, seit der Markteinführung erhobenen Daten von Frauen, die eine Levetiracetam-Monotherapie während der Schwangerschaft erhalten hatten (über 1 800 Frauen, von denen mehr als 1 500 Levetiracetam im ersten Trimenon erhielten), weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für erhebliche angeborene Fehlbildungen hin. Zur neurologischen Entwicklung der Kinder, die einer Keppra-Monotherapie *in utero* ausgesetzt waren, ist die Datenlage begrenzt. Die aktuell vorliegenden epidemiologischen Studien (mit Daten von etwa 100 Kindern) weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen oder -verzögerungen hin.

Levetiracetam kann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn dies nach sorgfältiger Abwägung für klinisch erforderlich erachtet wird. Es wird in diesem Fall empfohlen, die Behandlung mit der geringstmöglichen wirksamen Dosis durchzuführen.

Physiologische Veränderungen während der Schwangerschaft können die Levetiracetam-Konzentration beeinflussen. Eine Abnahme der Levetiracetam-Plasma-Konzentration wurde während der Schwangerschaft beobachtet. Diese Abnahme ist deutlich ausgeprägter im dritten Trimenon (bis zu 60 % der Anfangskonzentration vor Schwangerschaftsbeginn). Eine angemessene klinische Betreuung von Schwangeren, die mit Levetiracetam behandelt werden, sollte sichergestellt sein.

### Stillzeit

Levetiracetam wird in die Muttermilch ausgeschieden. Daher wird das Stillen nicht empfohlen. Sollte jedoch eine Behandlung mit Levetiracetam während der Stillzeit erforderlich sein, müssen Nutzen und Risiko einer Behandlung, unter Berücksichtigung der Bedeutung des Stillens für den Säugling, gegeneinander abgewogen werden.

### Fertilität

In tierexperimentellen Studien konnte kein Einfluss auf die Fertilität festgestellt werden (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine klinischen Daten vor. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Levetiracetam hat geringe bis mäßige Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund einer möglichen individuell unterschiedlichen Empfindlichkeit können bei einigen Patienten insbesondere zu Behandlungsbeginn oder nach einer Dosissteigerung Somnolenz oder andere zentralnervöse Störungen auftreten. Deshalb ist bei Tätigkeiten, die ein hohes Maß an Aufmerksamkeit erfordern, wie z. B. beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen, Vorsicht geboten. Patienten sollte geraten werden, kein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, bis sich herausgestellt hat, dass ihre Fähigkeit zur Durchführung solcher Aktivitäten nicht beeinträchtigt ist.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Nasopharyngitis, Somnolenz, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Schwindel. Das folgende Nebenwirkungsprofil basiert auf der Analyse zusammengefasster placebokontrollierter klinischer Studien aller untersuchten Indikationen mit insgesamt 3416 Patienten, die mit Levetiracetam behandelt wurden. Diese Daten wurden mit Daten aus entsprechenden offenen Verlängerungsstudien sowie Erfahrungen aus der Anwendung von Levetiracetam seit der Markteinführung ergänzt. Das Unbedenklichkeitsprofil von Levetiracetam ist im Allgemeinen in den verschiedenen Altersgruppen (Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche) und unterschiedlichen zugelassenen Epilepsieindikationen ähnlich.

### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen, die aus klinischen Studien (Erwachsene, Jugendliche, Kinder und Säuglinge ab 1 Monat) sowie aus der Zeit seit der Markteinführung berichtet wurden, nach Organklassen und Häufigkeit geordnet aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach absteigender Schwere geordnet aufgeführt und ihre Häufigkeitsangaben werden wie folgt definiert: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) und sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ).

<u>MedDRA</u> <u>Systemorganklas</u> <u>se</u>	<u>Häufigkeitsangaben</u>				
	<u>Sehr häufig</u>	<u>Häufig</u>	<u>Gelegentlich</u>	<u>Selten</u>	<u>Sehr selten</u>
<u>Infektionen und</u> <u>parasitäre</u> <u>Erkrankungen</u>	Nasopharyn gitis			Infektion	
<u>Erkrankungen</u> <u>des Blutes und</u> <u>des</u> <u>Lymphsystems</u>			Thrombozytopenie, Leukopenie	Panzytopenie, Neutropenie, Agranulozytose	
<u>Erkrankungen</u> <u>des</u> <u>Immunsystems</u>				Arzneimittlexant hem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Überempfindlichk eit (einschließlich Angioödem und Anaphylaxie)	
<u>Stoffwechsel-</u> <u>und</u> <u>Ernährungsstöru</u> <u>ngen</u>		Anorexie	Gewichtsverlust, Gewichtszunahme	Hyponatriämie	

<u>MedDRA</u> <u>Systemorganklasse</u>	<u>Häufigkeitsangaben</u>				
	<u>Sehr häufig</u>	<u>Häufig</u>	<u>Gelegentlich</u>	<u>Selten</u>	<u>Sehr selten</u>
<u>Psychiatrische Erkrankungen</u>		Depression, Feindseligkeit / Aggression, Angst, Insomnie, Nervosität / Reizbarkeit	Suizidversuch, suizidale Gedanken, psychotische Störungen, anormales Verhalten, Halluzination, Wut, Konfusion, Panikattacke, emotionale Labilität / Stimmungsschwankungen, Agitiertheit	Suizid, Persönlichkeitsstörungen, anormales Denken, Delirium	Zwangsstörung**
<u>Erkrankungen des Nervensystems</u>	Somnolenz, Kopfschmerzen	Konvulsion, Gleichgewichtsstörungen, Schwindel, Lethargie, Tremor	Amnesie, Beeinträchtigung des Gedächtnisses, Koordinationsstörungen / Ataxie, Parästhesie, Aufmerksamkeitsstörungen	Choreoathetose, Dyskinesie, Hyperkinesie, Gangstörungen, Enzephalopathie, Verschlechterung von Anfällen, malignes neuroleptisches Syndrom*	
<u>Augenerkrankungen</u>			Diplopie, verschwommenes Sehen		
<u>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</u>		Drehschwindel			
<u>Herzkrankungen</u>				verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm	
<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</u>		Husten			
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>		Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Erbrechen, Nausea		Pankreatitis	
<u>Leber- und Gallenerkrankungen</u>			anormaler Leberfunktionstest	Leberversagen, Hepatitis	
<u>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</u>				Akute Nierenschädigung	



<u>MedDRA</u> <u>Systemorganklasse</u>	<u>Häufigkeitsangaben</u>				
	<u>Sehr häufig</u>	<u>Häufig</u>	<u>Gelegentlich</u>	<u>Selten</u>	<u>Sehr selten</u>
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</u>		Rash	Alopezie, Ekzem, Juckreiz	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme	
<u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</u>			Muskelschwäche, Myalgie	Rhabdomyolyse, erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut*	
<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</u>		Asthenie/ Müdigkeit			
<u>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</u>			Verletzung		

\* Prävalenz erheblich höher in japanischen Patienten verglichen mit nicht japanischen Patienten.

\*\* Im Rahmen der Überwachung nach Markteinführung wurden bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Zwangsstörungen oder psychiatrischen Erkrankungen sehr seltene Fälle einer Entwicklung von Zwangsstörungen beobachtet.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Das Risiko einer Anorexie ist höher, wenn Levetiracetam zusammen mit Topiramaten angewendet wird. In mehreren Fällen von Haarausfall wurde nach dem Absetzen von Levetiracetam eine Besserung beobachtet.

Bei einigen Fällen einer Panzytopenie wurde eine Knochenmarksdepression festgestellt.

Fälle einer Enzephalopathie traten im Allgemeinen zu Beginn der Behandlung (wenige Tage bis zu einigen Monaten) auf und waren nach dem Absetzen der Behandlung reversibel.

#### Kinder und Jugendliche

In placebokontrollierten und offenen Verlängerungsstudien wurden 190 Patienten im Alter von 1 Monat bis unter 4 Jahren mit Levetiracetam behandelt. Sechzig dieser Patienten wurden in placebokontrollierten Studien mit Levetiracetam behandelt. In placebokontrollierten und offenen Verlängerungsstudien wurden 645 Patienten im Alter von 4 bis 16 Jahren mit Levetiracetam behandelt. 233 dieser Patienten wurden in placebokontrollierten Studien mit Levetiracetam behandelt. Die Daten beider pädiatrischen Altersgruppen wurden mit Daten aus der Anwendung von Levetiracetam seit der Markteinführung ergänzt.

Zusätzlich wurden in einer Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung 101 Kleinkinder unter 12 Monaten behandelt. Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken zu Levetiracetam für Kinder unter 12 Monaten mit Epilepsie identifiziert.

Das Nebenwirkungsprofil von Levetiracetam ist im Allgemeinen in den verschiedenen Altersgruppen und zugelassenen Epilepsieindikationen ähnlich. Ergebnisse zur Sicherheit aus placebokontrollierten klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen stimmten mit denen Erwachsener überein, mit Ausnahme von Nebenwirkungen, die das Verhalten und die Psyche betreffen. Diese traten häufiger bei Kindern als bei Erwachsenen auf. Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 16 Jahren traten Erbrechen (sehr häufig, 11,2 %), Agitiertheit (häufig, 3,4 %), Stimmungsschwankungen (häufig, 2,1 %), emotionale Labilität (häufig, 1,7 %), Aggression (häufig, 8,2 %), anormales Verhalten (häufig, 5,6 %) und Lethargie (häufig, 3,9 %) häufiger als in anderen Altersgruppen oder im gesamten Nebenwirkungsprofil auf. Bei Säuglingen und Kindern im Alter von 1 Monat bis unter 4 Jahren traten Reizbarkeit (sehr häufig, 11,7 %) und Koordinationsstörungen (häufig, 3,3 %) häufiger als in anderen Altersgruppen oder im gesamten Nebenwirkungsprofil auf.

In einer doppelblinden, placebokontrollierten pädiatrischen Studie zur Sicherheit, die auf „Nicht-Unterlegenheit“ prüfte, wurde beurteilt, welche kognitiven und neuropsychologischen Wirkungen Levetiracetam auf Kinder im Alter von 4 bis 16 Jahren, die an partiellen Anfällen leiden, hat. Keppra war im Vergleich zu Placebo gleichwertig in Bezug auf die Differenz zu den Ausgangswerten des „Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite score“ in der „per-protocol“ Patientenpopulation. Ergebnisse, die sich auf das Verhalten und die Gefühlslage bezogen, deuten darauf hin, dass sich aggressives Verhalten bei den mit Levetiracetam behandelten Patienten unter standardisierten Bedingungen gemessen mit einer validierten Messskala (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist) verschlechterte. Allerdings zeigten Studienteilnehmer, die Levetiracetam während der offenen Langzeit-Nachbeobachtungsstudie einnahmen, im Durchschnitt keine Verschlechterung des Verhaltens und der Gefühlslage; insbesondere die Ergebnisse für aggressives Verhalten waren nicht schlechter als die Ausgangswerte.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

### Symptome

Bei Überdosierung von Keppra wurde Somnolenz, Agitiertheit, Aggression, herabgesetztes Bewusstsein, Atemdepression und Koma beobachtet.

### Behandlung einer Überdosierung

Nach einer akuten Überdosierung kann der Magen durch Magenspülung oder durch Auslösen von Erbrechen entleert werden. Ein spezifisches Antidot für Levetiracetam ist nicht bekannt. Die Behandlung einer Überdosierung erfolgt symptomatisch und kann eine Hämodialyse einschließen. Die Extraktionsrate bei Dialyse beträgt für Levetiracetam 60 % und für den primären Metaboliten 74 %.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX14.

Der Wirkstoff Levetiracetam ist ein Pyrrolidon-Derivat (*S*-Enantiomer des  $\alpha$ -Ethyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid) und chemisch nicht mit bekannten Antiepileptika verwandt.

### Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Levetiracetam muss noch vollständig aufgeklärt werden. *In-vitro*- und *In-vivo*-Experimente deuten darauf hin, dass Levetiracetam grundlegende Zellfunktionen und die normale Neurotransmission nicht verändert.

*In-vitro*-Studien zeigen, dass Levetiracetam die intraneuronalen  $\text{Ca}^{2+}$ -Spiegel beeinflusst, indem der durch N-Typ-Kanäle vermittelte  $\text{Ca}^{2+}$ -Strom partiell inhibiert sowie die Freisetzung von  $\text{Ca}^{2+}$  aus intraneuronalen Speichern vermindert wird. Weiterhin kehrt es partiell die Reduktion der GABA- und Glycin-gesteuerten Ströme um, die durch Zink und  $\beta$ -Carboline induziert wird. Darüber hinaus wurde in *In-vitro*-Studien gezeigt, dass Levetiracetam an eine spezifische Stelle im Hirngewebe von Nagern bindet. Bei dieser Bindungsstelle handelt es sich um das synaptische Vesikelprotein 2A, von dem angenommen wird, dass es an der Vesikelfusion und der Exozytose von Neurotransmittern beteiligt ist. Levetiracetam und verwandte Analoga weisen bei der Bindungsaffinität zum synaptischen Vesikelprotein 2A eine Rangfolge auf, die im audiogenen Epilepsie-Modell an der Maus mit der Potenz ihres antikonvulsiven Schutzes korreliert ist. Dieser Befund weist darauf hin, dass die Interaktion zwischen Levetiracetam und dem synaptischen Vesikelprotein 2A zu dem antiepileptischen Wirkmechanismus des Arzneimittels beizutragen scheint.

### Pharmakodynamische Wirkungen

Levetiracetam gewährt in einer Vielzahl von Tiermodellen für partielle und primär generalisierte Anfälle einen Anfallsschutz, ohne einen prokonvulsiven Effekt zu haben. Der primäre Metabolit ist inaktiv. Das breite pharmakologische Profil von Levetiracetam wurde durch die Aktivität sowohl bei partiellen als auch bei generalisierten Epilepsien (epileptiforme Entladung / photoparoxysmale Response) beim Menschen bestätigt.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

*Zusatzbehandlung partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie*

Bei Erwachsenen wurde die Wirksamkeit von Levetiracetam in 3 doppelblinden, placebokontrollierten Studien mit 1 000 mg, 2 000 mg oder 3 000 mg/Tag, aufgeteilt auf 2 Einzeldosen, und einer Behandlungsdauer von bis zu 18 Wochen nachgewiesen. In einer zusammenfassenden Analyse betrug der prozentuale Anteil der Patienten, bei dem auf stabiler Dosis (12/14 Wochen) eine Anfallsfrequenzreduktion partieller Anfälle pro Woche von 50 % oder mehr im Vergleich zur Baseline erzielt wurde, 27,7 % bei Patienten mit 1 000 mg, 31,6 % bei Patienten mit 2 000 mg bzw. 41,3 % bei Patienten mit 3 000 mg Levetiracetam und 12,6 % bei Patienten, die Placebo erhielten.

### Kinder und Jugendliche

Bei Kindern (4 bis 16 Jahre) wurde die Wirksamkeit von Levetiracetam in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit 198 Patienten und einer Behandlungsdauer von 14 Wochen nachgewiesen. In dieser Studie erhielten die Patienten Levetiracetam in einer festen Dosierung von 60 mg/kg/Tag (aufgeteilt auf 2 Einzeldosen).

Bei 44,6 % der mit Levetiracetam und 19,6 % der mit Placebo behandelten Patienten war die Häufigkeit der partiellen Anfälle pro Woche im Vergleich zur Baseline um 50 % oder mehr reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 11,4 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 7,2 % für mindestens 1 Jahr anfallsfrei.

Bei pädiatrischen Patienten (1 Monat bis unter 4 Jahren) wurde die Wirksamkeit von Levetiracetam in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit 116 Patienten und einer Behandlungsdauer von 5 Tagen nachgewiesen. In dieser Studie erhielten die Patienten in Übereinstimmung mit ihrer altersabhängigen Dosierungsempfehlung eine Tagesdosis von 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg oder 50 mg/kg der Lösung zum Einnehmen. In dieser Studie wurde bei Säuglingen ab 1 Monat bis unter 6 Monaten eine Dosis von 20 mg/kg/Tag, die auf 40 mg/kg/Tag gesteigert wurde, verwendet. Bei Säuglingen und Kleinkindern ab 6 Monaten bis unter 4 Jahren wurde eine Dosis von 25 mg/kg/Tag, die bis auf 50 mg/kg/Tag gesteigert wurde, verwendet. Die Gesamttagesdosis wurde auf 2 Einzeldosen aufgeteilt.

Die primäre Wirksamkeitsvariable war der prozentuale Anteil der Patienten, die im Vergleich zum Ausgangswert eine Reduktion der Anfallsfrequenz von täglichen partiellen Anfällen von mindestens 50 % hatten. Diese wurde durch einen verblindeten, zentralen Befunder auf der Basis von 48-Stunden Video-EEGs ausgewertet. Die Bewertung der Wirksamkeit basierte auf den 24-Stunden Video-EEGs von 109 Patienten, die zu Beginn und zu den Beobachtungszeitpunkten aufgezeichnet wurden. 43,6 % der mit Levetiracetam behandelten Patienten und 19,6 % der Patienten, die Placebo erhielten, sprachen auf die Behandlung an. Die Ergebnisse sind konsistent über die verschiedenen Altersgruppen. Wurde die Behandlung über einen längeren Zeitraum weitergeführt, waren 8,6 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 7,8 % der Patienten für mindestens 1 Jahr anfallsfrei.

35 Kleinkinder unter 1 Jahr mit partiellen Anfällen wurden im Rahmen placebokontrollierter klinischer Studien behandelt. Hiervon waren nur 13 jünger als 6 Monate.

#### *Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Patienten ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie*

Die Wirksamkeit von Levetiracetam als Monotherapie wurde in einer Nicht-Unterlegenheits-Studie im Vergleich zu kontrolliert freigesetztem Carbamazepin (controlled release, CR) in einem doppelblinden Parallelgruppen-Design bei 576 Patienten ab 16 Jahren mit neu oder kürzlich diagnostizierter Epilepsie nachgewiesen. Die Patienten mussten entweder nicht-provozierte partielle Anfälle oder generalisierte tonisch-klonische Anfälle aufweisen. Die Patienten wurden auf 400 – 1 200 mg Carbamazepin CR/Tag oder auf 1 000 – 3 000 mg Levetiracetam/Tag randomisiert. Die Dauer der Behandlung betrug je nach Ansprechen bis zu 121 Wochen.

Bei 73,0 % der mit Levetiracetam und 72,8 % der mit Carbamazepin CR behandelten Patienten wurde Anfallsfreiheit von 6 Monaten erreicht; der berechnete absolute Unterschied zwischen den Behandlungen betrug 0,2 % (95 % KI: -7,8; 8,2). Mehr als die Hälfte der Patienten blieb für 12 Monate anfallsfrei (56,6 % der mit Levetiracetam bzw. 58,5 % der mit Carbamazepin CR behandelten Patienten).

In einer Studie, die die Anwendung in der klinischen Praxis widerspiegelte, konnte bei einer begrenzten Anzahl von Patienten, die auf eine Zusatztherapie mit Levetiracetam ansprachen, die antiepileptische Komedikation abgesetzt werden (36 von 69 erwachsenen Patienten).

#### *Zusatzbehandlung myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit juveniler myoklonischer Epilepsie*

Die Wirksamkeit von Levetiracetam wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit einer Dauer von 16 Wochen bei Patienten ab 12 Jahren, die an verschiedenen Syndromen idiopathischer generalisierter Epilepsie mit myoklonischen Anfällen litten, nachgewiesen. Die Mehrzahl der Patienten hatte juvenile myoklonische Epilepsie.

In dieser Studie betrug die Levetiracetam-Dosis 3 000 mg/Tag, die auf 2 Einzeldosen aufgeteilt wurde. Bei 58,3 % der mit Levetiracetam und 23,3 % der mit Placebo behandelten Patienten wurden die Tage mit myoklonischen Anfällen pro Woche um mindestens 50 % reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 28,6 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 21,0 % der Patienten für mindestens 1 Jahr frei von myoklonischen Anfällen.

#### *Zusatzbehandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie*

Die Wirksamkeit von Levetiracetam wurde in einer 24-wöchigen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie nachgewiesen, die Erwachsene, Jugendliche und eine begrenzte Anzahl von Kindern einschloss, die an verschiedenen Syndromen idiopathischer generalisierter Epilepsie mit primär generalisierten tonisch-klonischen (PGTC) Anfällen (juvenile myoklonische Epilepsie, juvenile Absencen-Epilepsie, Absencen-Epilepsie des Kindesalters oder Epilepsie mit Aufwach-Grand-Mal) litten. In dieser Studie betrug die Levetiracetam-Dosis für Erwachsene und Jugendliche 3 000 mg/Tag und für Kinder 60 mg/kg/Tag, jeweils aufgeteilt auf 2 Einzeldosen.

Bei 72,2 % der mit Levetiracetam und 45,2 % der mit Placebo behandelten Patienten wurde die Häufigkeit der PGTC-Anfälle pro Woche um 50 % oder mehr reduziert. Bei fortgesetzter

Langzeitbehandlung waren 47,4 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 31,5 % der Patienten für mindestens 1 Jahr frei von tonisch-klonischen Anfällen.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Levetiracetam ist eine sehr gut lösliche und membrangängige Substanz. Das pharmakokinetische Profil ist dosislinear bei geringer intra- und interindividueller Variabilität. Die Clearance verändert sich nach wiederholter Anwendung nicht. Es gibt keinen Hinweis auf relevante geschlechts- oder rassenspezifische Unterschiede oder zirkadiane Schwankungen. Das pharmakokinetische Profil bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Epilepsie ist vergleichbar.

Aufgrund der vollständigen und linearen Resorption von Levetiracetam ist es möglich, die Plasmaspiegel anhand der oralen Dosis (mg/kg Körpergewicht) vorherzusagen. Es ist daher nicht notwendig, die Plasmaspiegel von Levetiracetam zu überwachen.

Bei Erwachsenen und Kindern wurde eine signifikante Korrelation zwischen den Speichel- und Plasmakonzentrationen gezeigt (das Verhältnis der Speichel-/Plasmakonzentration betrug 1 bis 1,7 für die orale Tablettenformulierung und 4 Stunden nach Einnahme der Dosis für die Lösung).

### Erwachsene und Jugendliche

#### Resorption

Levetiracetam wird nach oraler Gabe rasch resorbiert. Die orale absolute Bioverfügbarkeit beträgt nahezu 100 %.

Maximale Plasmakonzentrationen ( $C_{max}$ ) werden 1,3 Stunden nach der Einnahme erzielt. Bei einer zweimal täglichen Gabe wird die Steady-State-Konzentration nach 2 Tagen erreicht.

Die maximalen Plasmakonzentrationen ( $C_{max}$ ) betragen etwa 31 bzw. 43 µg/ml nach einer Einmalgabe von 1 000 mg bzw. nach der wiederholten Gabe von 1 000 mg zweimal täglich.

Das Ausmaß der Resorption ist dosisunabhängig und wird durch Nahrungsmittel nicht beeinflusst.

#### Verteilung

Zur Verteilung von Levetiracetam im menschlichen Gewebe liegen keine Daten vor.

Weder Levetiracetam noch sein primärer Metabolit werden signifikant an Plasmaproteine gebunden (< 10 %).

Das Verteilungsvolumen von Levetiracetam beträgt annähernd 0,5 bis 0,7 l/kg, ein Wert, der nahe am Volumen des Gesamtkörperwassers liegt.

#### Biotransformation

Im Menschen wird Levetiracetam nicht extensiv metabolisiert. Der Hauptmetabolisierungsweg ist die enzymatische Hydrolyse der Acetamidgruppe von Levetiracetam (24 % der Dosis). Bei der Bildung des primären Metaboliten, ucb L057, sind keine Isoformen des Cytochrom P<sub>450</sub>-Systems der Leber beteiligt. Die Hydrolyse der Acetamidgruppe erfolgt in vielen verschiedenen Geweben einschließlich der zellulären Blutbestandteile. Der Metabolit ucb L057 ist pharmakologisch inaktiv.

Weiterhin wurden zwei Nebenmetaboliten identifiziert. Der eine entsteht durch Hydroxylierung des Pyrrolidonrings (1,6 % der Dosis), der andere durch Öffnung des Pyrrolidonrings (0,9 % der Dosis). Weitere, nicht-identifizierte Abbauprodukte haben einen Anteil von lediglich 0,6 % der Dosis.

Weder für Levetiracetam noch für seinen primären Metaboliten wurde *in vivo* eine Umwandlung der Enantiomere ineinander festgestellt.

*In vitro* hemmte Levetiracetam sowie sein primärer Metabolit weder die wichtigsten menschlichen Cytochrom P<sub>450</sub>-Isoformen der Leber (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 1A2) noch die

Glucuronyltransferase (UGT1A1 und UGT1A6) oder die Aktivität der Epoxidhydroxylase. Weiterhin beeinflusst Levetiracetam nicht die *In-vitro*-Glucuronidierung von Valproinsäure.

In Kulturen menschlicher Hepatozyten hatte Levetiracetam eine geringe oder keine Wirkung auf CYP1A2, SULT1E1 oder UGT1A1. Levetiracetam verursachte eine leichte Induktion von CYP2B6 und CYP3A4. Die *In-vitro*-Daten und die *In-vivo*-Interaktionsdaten nach oral verabreichten Kontrazeptiva, Digoxin und Warfarin zeigen, dass *in vivo* keine signifikante Enzyminduktion zu erwarten ist. Deshalb sind Wechselwirkungen zwischen Keppra und anderen Arzneimitteln oder umgekehrt unwahrscheinlich.

### Elimination

Die Plasmahalbwertszeit bei Erwachsenen beträgt  $7 \pm 1$  Stunden und wird weder durch die Dosis noch durch die Art der Anwendung oder wiederholte Anwendung beeinflusst. Die mittlere Gesamtkörperclearance beträgt 0,96 ml/min/kg.

Die Ausscheidung erfolgt mit ca. 95 % der Dosis hauptsächlich über den Urin (annähernd 93 % der Dosis werden innerhalb von 48 Stunden ausgeschieden). Lediglich 0,3 % der Dosis werden mit den Faeces ausgeschieden.

Die kumulierte renale Ausscheidung von Levetiracetam und seinem primären Metaboliten innerhalb der ersten 48 Stunden liegt bei 66 % bzw. 24 % der verabreichten Dosis.

Die renale Clearance von Levetiracetam und ucb L057 beträgt 0,6 bzw. 4,2 ml/min/kg. Diese Werte deuten darauf hin, dass Levetiracetam über glomeruläre Filtration mit anschließender tubulärer Rückresorption ausgeschieden wird, während der primäre Metabolit glomerulär filtriert und zusätzlich noch aktiv tubulär sezerniert wird. Die Elimination von Levetiracetam korreliert mit der Kreatinin-Clearance.

### Ältere Patienten

Die Halbwertszeit von Levetiracetam verlängert sich bei älteren Patienten um etwa 40 % (10 bis 11 Stunden). Dies hängt mit der verminderten Nierenfunktion in dieser Personengruppe zusammen (siehe Abschnitt 4.2).

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Gesamtkörperclearance von Levetiracetam und seinem primären Metaboliten korreliert mit der Kreatinin-Clearance. Es wird daher empfohlen, die tägliche Erhaltungsdosis von Keppra entsprechend der Kreatinin-Clearance bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei anurischen erwachsenen Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium beträgt die Halbwertszeit ca. 25 Stunden zwischen zwei Dialysezugängen bzw. 3,1 Stunden während einer Dialyse.

Während einer typischen, 4-stündigen Dialyse werden 51 % der Levetiracetam-Dosis aus dem Plasma entfernt.

### Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion ist die Clearance von Levetiracetam nur unwesentlich verändert. Dagegen ist bei den meisten Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung aufgrund einer gleichzeitig vorliegenden Beeinträchtigung der Nierenfunktion die Clearance von Levetiracetam um mehr als 50 % herabgesetzt (siehe Abschnitt 4.2).

### Kinder und Jugendliche

*Kinder (4 bis 12 Jahre)*

Nach oraler Anwendung einer Einzeldosis von 20 mg/kg bei Kindern mit Epilepsie (6 bis 12 Jahre) beträgt die Halbwertszeit von Levetiracetam 6,0 Stunden. Die Gesamtkörperclearance ist um etwa 30 % höher als bei erwachsenen Epilepsiepatienten.

Nach wiederholter oraler Anwendung (20 mg bis 60 mg/kg/Tag) bei Kindern mit Epilepsie (4 bis 12 Jahre) wurde Levetiracetam schnell resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen wurden 0,5 bis 1,0 Stunde nach der Dosisgabe beobachtet. Bezüglich der maximalen Plasmakonzentrationen und der AUC-Werte (Fläche unter der Kurve) wurden lineare und dosis-proportionale Anstiege beobachtet. Die Eliminationshalbwertszeit betrug etwa 5 Stunden. Die scheinbare Körperclearance betrug 1,1 ml/min/kg.

#### *Säuglinge und Kinder (1 Monat bis unter 4 Jahre)*

Nach Anwendung einer Einzeldosis (20 mg/kg) einer 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen bei Kindern mit Epilepsie (1 Monat bis 4 Jahre) wurde Levetiracetam schnell resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen wurden etwa 1 Stunde nach der Dosisgabe beobachtet. Die pharmakokinetischen Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Halbwertszeit kürzer (5,3 h) als bei Erwachsenen (7,2 h) und die scheinbare Clearance schneller (1,5 ml/min/kg) als bei Erwachsenen (0,96 ml/min/kg) war.

In populationspharmakokinetischen Untersuchungen bei Patienten ab 1 Monat bis zu 16 Jahren korrelierte das Körpergewicht signifikant mit der scheinbaren Körperclearance (die Clearance wurde mit zunehmendem Körpergewicht größer) und dem scheinbaren Verteilungsvolumen. Das Alter hatte ebenfalls Einfluss auf beide Parameter. Dieser Effekt war besonders ausgeprägt bei Säuglingen, ließ mit zunehmendem Alter nach und wurde vernachlässigbar ab dem Alter von ungefähr 4 Jahren.

In beiden populationspharmakokinetischen Untersuchungen wurde eine 20%ige Steigerung der scheinbaren Körperclearance von Levetiracetam beobachtet, wenn es zusammen mit einem enzym-induzierenden Antiepileptikum verabreicht wurde.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten kein besonderes Risiko für den Menschen erkennen.

Nebenwirkungen, die bei Ratten und in geringerem Ausmaß auch bei Mäusen nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auftraten, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, jedoch als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, waren Leberveränderungen, die auf eine adaptive Reaktion hinweisen wie z. B. erhöhtes Lebergewicht, zentrolobuläre Hypertrophie, Fettinfiltration und erhöhte Leberenzyme im Plasma.

Bei einer Dosis von bis zu 1 800 mg/kg/Tag (6-fache MRHD basierend auf einer Exposition in mg/m<sup>2</sup>) wurde bei Ratten weder in der Eltern- noch in der F1-Generation eine Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fertilität oder des Fortpflanzungsverhaltens beobachtet.

Zwei embryofetale Entwicklungsstudien (EFD) in Ratten wurden mit Dosen von 400, 1 200 und 3 600 mg/kg/Tag durchgeführt. Nur in einer der beiden EFD Studien zeigte sich bei der höchsten Dosis von 3 600 mg/kg/Tag, eine leichte Verringerung des Gewichts der Feten verbunden mit einem marginalen Anstieg von Skelettveränderungen bzw. geringfügigen Anomalien. Es wurde kein Einfluss auf die Embryosterblichkeit und keine erhöhte Missbildungsrate beobachtet. Der NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) lag für schwangere weibliche Ratten bei 3 600 mg/kg/Tag (12-fache MRHD auf Basis von mg/m<sup>2</sup>) und für die Feten bei 1 200 mg/kg/Tag.

Vier embryofetale Entwicklungsstudien wurden in Kaninchen mit Dosen von 200, 600, 800, 1 200 und 1 800 mg/kg/Tag durchgeführt. Bei einer Dosis von 1 800 mg/kg/Tag wurde eine deutliche maternale Toxizität beobachtet und ein verringertes Gewicht der Feten, das mit einer Zunahme von

kardiovaskulären und skelettalen Anomalien assoziiert war. Der NOAEL lag bei Muttertieren unter 200 mg/kg/Tag und bei 200 mg/kg/Tag bei den Feten (entspricht der MRHD auf Basis von mg/m<sup>2</sup>). Eine peri- und postnatale Entwicklungsstudie wurde in Ratten durchgeführt, denen Levetiracetam in Dosen von 70, 350 und 1 800 mg/kg/Tag verabreicht wurde. Der NOAEL der Muttertiere (F0) und der direkten Nachkommen (F1) lag bei  $\geq 1\ 800$  mg/kg/Tag bezogen auf die Überlebensrate, das Wachstum und die Entwicklung bis zum Zeitpunkt des Entwöhnens (6-fache MRHD auf Basis von mg/m<sup>2</sup>).

Neonatale und juvenile tierexperimentelle Studien bei Ratten und Hunden zeigten, dass bei keinem der Standardendpunkte bezüglich Entwicklung und Reife unerwünschte Effekte bei Dosen bis zu 1 800 mg/kg/Tag beobachtet wurden (6 bis 17-fache MRHD auf Basis von mg/m<sup>2</sup>).

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Tablettenkern:

Croscarmellose-Natrium

Macrogol 6 000

Hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug:

Polyvinylalkohol, part. hydrolysiert

Titandioxid (E 171)

Macrogol 3350

Talkum

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminium/PVC-Blisterpackungen zu 10, 20, 30, 50, 60, 100 Filmtabletten und Bündelpackungen mit 200 (2 Packungen mit 100) Filmtabletten in Faltschachteln verpackt.

Aluminium/PVC perforierter Blister zur Abgabe von Einzeldosen mit 100 x 1 Filmtablette in Faltschachteln verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.



## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brüssel  
Belgien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. September 2000  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. August 2015

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Keppra 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 100 mg Levetiracetam.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 ml enthält 2,7 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E 218), 0,3 mg Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E 216) und 300 mg Maltitol-Lösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen.

Klare Flüssigkeit.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Keppra ist zur Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie indiziert.

Keppra ist indiziert zur Zusatzbehandlung

- partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie.
- myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit juveniler myoklonischer Epilepsie.
- primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

##### *Partielle Anfälle*

Die empfohlene Dosierung für eine Monotherapie (ab 16 Jahren) ist dieselbe wie für eine Zusatzbehandlung, wie im Folgenden beschrieben.

##### *Alle Indikationen*

*Erwachsene (≥ 18 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht*

Die therapeutische Initialdosis beträgt zweimal täglich 500 mg. Mit dieser Dosis kann ab dem ersten Behandlungstag begonnen werden. Basierend auf der Beurteilung des Arztes bezüglich einer Verringerung von Anfällen gegenüber möglichen Nebenwirkungen kann allerdings auch eine geringere Initialdosis von 250 mg zweimal täglich verabreicht werden. Diese kann nach zwei Wochen auf 500 mg zweimal täglich erhöht werden.

Je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Tagesdosis bis auf zweimal täglich 1 500 mg gesteigert werden. Dosiserhöhungen bzw. -reduzierungen können in Schritten von zweimal täglich 250 mg oder 500 mg alle zwei bis vier Wochen vorgenommen werden.

*Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit weniger als 50 kg Körpergewicht und Kinder ab einem Alter von 1 Monat*

Der Arzt sollte die entsprechend Alter, Körpergewicht und erforderlicher Dosis am besten geeignete Darreichungsform, Packungsgröße und Arzneimittelstärke verordnen. Für Dosisanpassungen gemäß Körpergewicht ist der Abschnitt *Kinder und Jugendliche* zu beachten.

#### Beendigung der Behandlung

Falls Levetiracetam abgesetzt werden muss, sollte dies ausschleichend erfolgen (z. B. bei Erwachsenen und Jugendlichen, die mehr als 50 kg wiegen: Verminderung der Dosis um zweimal täglich 500 mg alle zwei bis vier Wochen; bei Säuglingen älter als 6 Monate, Kindern und Jugendlichen, die weniger als 50 kg wiegen: die Dosisverminderung sollte nicht mehr als 10 mg/kg zweimal täglich alle 2 Wochen betragen; bei Säuglingen unter 6 Monaten: die Dosisverminderung sollte nicht mehr als 7 mg/kg zweimal täglich alle 2 Wochen betragen).

#### Spezielle Patientengruppen

*Ältere Patienten (ab 65 Jahren)*

Bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe „Eingeschränkte Nierenfunktion“).

*Eingeschränkte Nierenfunktion*

Die Tagesdosis muss individuell entsprechend der Nierenfunktion festgelegt werden.

Die Dosisanpassung bei erwachsenen Patienten sollte gemäß der folgenden Tabelle vorgenommen werden. Bei der Anwendung dieser Tabelle zur Dosisanpassung muss der Wert der Kreatinin-Clearance (CLcr) des Patienten in ml/min abgeschätzt werden. Die CLcr in ml/min kann für Erwachsene und Jugendliche, die mehr als 50 kg wiegen, aus dem Serum-Kreatinin (mg/dl) nach folgender Formel bestimmt werden:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{Alter (Jahre)}] \times \text{Gewicht (kg)}}{72 \times \text{Serum-Kreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ bei Frauen})$$

Die Kreatinin-Clearance wird wie folgt an die Körperoberfläche (KO) angepasst:

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

Dosisanpassung bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die mehr als 50 kg wiegen

Gruppe	Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dosis und Einnahmehäufigkeit
Normal	≥ 80	500 bis 1 500 mg zweimal täglich
Leicht	50-79	500 bis 1 000 mg zweimal täglich
Mäßig	30-49	250 bis 750 mg zweimal täglich
Schwer	< 30	250 bis 500 mg zweimal täglich
Dialysepflichtige Patienten <sup>(1)</sup>	-	500 bis 1 000 mg einmal täglich <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Am ersten Tag der Behandlung mit Levetiracetam wird eine Initialdosis von 750 mg empfohlen.

(2) Nach der Dialyse wird eine zusätzliche Dosis von 250 bis 500 mg empfohlen.

Bei Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Levetiracetam-Dosis entsprechend der Nierenfunktion angepasst werden, da die Levetiracetam-Clearance mit der Nierenfunktion korreliert. Diese Empfehlung basiert auf einer Studie bei erwachsenen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Die CLcr in ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kann für Jugendliche, Kinder und Säuglinge aus dem Serum-Kreatinin (mg/dl) nach folgender Formel (Schwartz-Formel) bestimmt werden:

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

ks = 0,45 für voll ausgetragene Säuglinge und Kleinkinder bis zu 1 Jahr; ks = 0,55 für Kinder unter 13 Jahren und weibliche Jugendliche; ks = 0,7 für männliche Jugendliche.

Dosisanpassung bei Säuglingen, Kindern und jugendlichen Patienten, die weniger als 50 kg wiegen, mit eingeschränkter Nierenfunktion

Gruppe	Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Dosis und Einnahmehäufigkeit <sup>(1)</sup>	
		Säuglinge von 1 Monat bis unter 6 Monaten	Säuglinge und Kleinkinder von 6 bis 23 Monaten, Kinder und Jugendliche unter 50 kg Körpergewicht
Normal	≥ 80	7 bis 21 mg/kg (0,07 bis 0,21 ml/kg) zweimal täglich	10 bis 30 mg/kg (0,10 bis 0,30 ml/kg) zweimal täglich
Leicht	50-79	7 bis 14 mg/kg (0,07 bis 0,14 ml/kg) zweimal täglich	10 bis 20 mg/kg (0,10 bis 0,20 ml/kg) zweimal täglich
Mäßig	30-49	3,5 bis 10,5 mg/kg (0,035 bis 0,105 ml/kg) zweimal täglich	5 bis 15 mg/kg (0,05 bis 0,15 ml/kg) zweimal täglich
Schwer	< 30	3,5 bis 7 mg/kg (0,035 bis 0,07 ml/kg) zweimal täglich	5 bis 10 mg/kg (0,05 bis 0,10 ml/kg) zweimal täglich
Dialysepflichtige Patienten	--	7 bis 14 mg/kg (0,07 bis 0,14 ml/kg) einmal täglich <sup>(2) (4)</sup>	10 bis 20 mg/kg (0,10 bis 0,20 ml/kg) einmal täglich <sup>(3) (5)</sup>

(1) Für Dosierungen unter 250 mg, für Dosierungen, die kein Vielfaches von 250 mg sind, oder wenn die Dosierempfehlung nicht durch die Einnahme mehrerer Tabletten erreicht werden kann und bei Patienten, die keine Tabletten einnehmen können, sollte Keppra Lösung zum Einnehmen verwendet werden.

(2) Am ersten Tag der Behandlung mit Levetiracetam wird eine Initialdosis von 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) empfohlen.

(3) Am ersten Tag der Behandlung mit Levetiracetam wird eine Initialdosis von 15 mg/kg (0,15 ml/kg) empfohlen.

(4) Nach der Dialyse wird eine zusätzliche Dosis von 3,5 bis 7 mg/kg (0,035 bis 0,07 ml/kg) empfohlen.

(5) Nach der Dialyse wird eine zusätzliche Dosis von 5 bis 10 mg/kg (0,05 bis 0,10 ml/kg) empfohlen.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion kann die Kreatinin-Clearance zu einer Fehleinschätzung der Niereninsuffizienz führen. Daher wird eine Halbierung der

täglichen Erhaltungsdosis empfohlen, wenn die Kreatinin-Clearance weniger als 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> beträgt.

### Kinder und Jugendliche

Der Arzt sollte die entsprechend Alter, Körpergewicht und erforderlicher Dosis am besten geeignete Darreichungsform, Packungsgröße und Arzneimittelstärke verordnen.

Keppra Lösung zum Einnehmen ist die bevorzugte Darreichungsform für Säuglinge und Kinder unter 6 Jahren. Des Weiteren sind die verfügbaren Tablettenstärken nicht geeignet für die Initialbehandlung von Kindern, die weniger als 25 kg wiegen, von Patienten, die keine Tabletten einnehmen können, oder für die Anwendung von Dosierungen unter 250 mg. In all diesen Fällen sollte Keppra Lösung zum Einnehmen verwendet werden.

#### *Monotherapie*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Keppra als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.  
Es liegen keine Daten vor.

*Jugendliche (16 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht mit partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei neu diagnostizierter Epilepsie*

siehe obiger Abschnitt für *Erwachsene (≥ 18 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht*

*Zusatzbehandlung für Säuglinge im Alter von 6 bis 23 Monaten, Kinder (2 bis 11 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit einem Körpergewicht unter 50 kg*

Die therapeutische Anfangsdosis beträgt 10 mg/kg zweimal täglich.  
Je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Dosis um 10 mg/kg zweimal täglich alle 2 Wochen auf bis zu 30 mg/kg zweimal täglich erhöht werden. Dosiserhöhungen bzw. -reduzierungen sollten 10 mg/kg zweimal täglich alle zwei Wochen nicht überschreiten. Für alle Indikationen sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden.

Die Dosis für Kinder ab einem Gewicht von 50 kg ist für alle Indikationen dieselbe wie für Erwachsene.

siehe obiger Abschnitt für *Erwachsene (≥ 18 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht* für alle Indikationen

Dosisempfehlungen für Säuglinge ab einem Alter von 6 Monaten, Kinder und Jugendliche

Gewicht	Initialdosis: 10 mg/kg zweimal täglich	Maximale Dosis: 30 mg/kg zweimal täglich
6 kg <sup>(1)</sup>	60 mg (0,6 ml) zweimal täglich	180 mg (1,8 ml) zweimal täglich
10 kg <sup>(1)</sup>	100 mg (1 ml) zweimal täglich	300 mg (3 ml) zweimal täglich
15 kg <sup>(1)</sup>	150 mg (1,5 ml) zweimal täglich	450 mg (4,5 ml) zweimal täglich
20 kg <sup>(1)</sup>	200 mg (2 ml) zweimal täglich	600 mg (6 ml) zweimal täglich
25 kg	250 mg zweimal täglich	750 mg zweimal täglich
Über 50 kg <sup>(2)</sup>	500 mg zweimal täglich	1 500 mg zweimal täglich

<sup>(1)</sup> Bei Kindern bis 25 kg sollte die Behandlung vorzugsweise mit Keppra 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen begonnen werden.

<sup>(2)</sup> Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen ab 50 kg entspricht der bei Erwachsenen.

*Zusatzbehandlung für Säuglinge im Alter von 1 Monat bis unter 6 Monaten*

Die therapeutische Initialdosis beträgt zweimal täglich 7 mg/kg.

Je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Dosis um 7 mg/kg zweimal täglich alle 2 Wochen bis zur empfohlenen Dosis von 21 mg/kg gesteigert werden. Dosiserhöhungen bzw. –reduzierungen sollten zweimal täglich 7 mg/kg alle zwei Wochen nicht überschreiten. Für alle Indikationen sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden. Bei Säuglingen sollte die Behandlung mit Keppra 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen begonnen werden.

#### Dosisempfehlungen für Säuglinge ab 1 Monat bis unter 6 Monaten

Gewicht	Initialdosis: 7 mg/kg zweimal täglich	Maximale Dosis: 21 mg/kg zweimal täglich
4 kg	28 mg (0,3 ml) zweimal täglich	84 mg (0,85 ml) zweimal täglich
5 kg	35 mg (0,35 ml) zweimal täglich	105 mg (1,05 ml) zweimal täglich
7 kg	49 mg (0,5 ml) zweimal täglich	147 mg (1,5 ml) zweimal täglich

Drei Packungsgrößen sind erhältlich:

- Eine 300 ml Flasche mit einer 10 ml Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (für bis zu 1 000 mg Levetiracetam) mit Skalierungsschritten von jeweils 0,25 ml (entsprechend 25 mg).  
Diese Packungsgröße sollte bei Kindern ab 4 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen verordnet werden.
- Eine 150 ml Flasche mit einer 3 ml Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (für bis zu 300 mg Levetiracetam) mit Skalierungsschritten von jeweils 0,1 ml (entsprechend 10 mg).  
Um eine möglichst genaue Dosierung sicher zu stellen, sollte diese Packungsgröße bei Säuglingen und kleinen Kindern ab 6 Monaten bis unter 4 Jahren verordnet werden.
- Eine 150 ml Flasche mit einer 1 ml Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (für bis zu 100 mg Levetiracetam) mit Skalierungsschritten von jeweils 0,05 ml (entsprechend 5 mg).  
Um eine möglichst genaue Dosierung sicher zu stellen, sollte diese Packungsgröße bei Säuglingen ab 1 Monat bis unter 6 Monaten verordnet werden.

#### Art der Anwendung

Die Lösung zum Einnehmen kann in einem Glas Wasser oder einer Babyflasche verdünnt und unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Nach der oralen Verabreichung kann der bittere Geschmack von Levetiracetam wahrnehmbar sein.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff bzw. andere Pyrrolidon-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Anwendung von Levetiracetam bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann eine Dosisanpassung erfordern. Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen muss die Nierenfunktion überprüft werden, bevor die Dosis festgelegt wird (siehe Abschnitt 4.2).

##### Akute Nierenschädigung

Die Anwendung von Levetiracetam wurde in sehr seltenen Fällen mit akuter Nierenschädigung in Zusammenhang gebracht. Diese kann nach wenigen Tagen bis zu mehreren Monaten auftreten.

##### Blutbild

Seltene Fälle einer reduzierten Anzahl von Blutzellen (Neutropenie, Agranulozytose, Leukopenie, Thrombozytopenie und Panzytopenie) wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von

Levetiracetam beschrieben, in der Regel zu Beginn der Behandlung. Ein komplettes Blutbild wird bei Patienten mit erheblicher Schwäche, Pyrexie, wiederkehrenden Infektionen oder Koagulationsstörungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

#### Suizid

Über Suizid, Suizidversuch, suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika (einschließlich Levetiracetam) behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter placebokontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Depression und/oder Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen von Depression und/oder Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

#### Anormales und aggressives Verhalten

Levetiracetam kann zu psychotischen Symptomen und Verhaltensauffälligkeiten einschließlich Reizbarkeit und Aggressivität führen. Patienten, die mit Levetiracetam behandelt werden, sollten auf die Entwicklung psychiatrischer Anzeichen überwacht werden, die auf wesentliche Stimmungsänderungen und/oder Persönlichkeitsveränderungen hindeuten. Wenn solches Verhalten bemerkt wird, sollte eine Anpassung der Behandlung oder ein schrittweises Absetzen der Behandlung in Betracht gezogen werden. Falls ein Absetzen in Betracht gezogen wird, beachten Sie bitte Abschnitt 4.2.

#### Verschlechterung von Anfällen

Wie bei anderen Arten von Antiepileptika kann es vorkommen, dass Levetiracetam in seltenen Fällen die Häufigkeit oder Schwere von Anfällen verschlechtert. Dieser paradoxe Effekt wurde meist im ersten Monat nach Beginn der Behandlung mit Levetiracetam oder nach Erhöhung der Dosis berichtet und war nach Absetzen oder Verringerung der Dosis reversibel. Den Patienten sollte geraten werden, bei einer Verschlechterung der Epilepsie unverzüglich ihren Arzt zu konsultieren.

Über mangelnde Wirksamkeit oder eine Verschlechterung der Anfälle wurde zum Beispiel bei Patienten mit Epilepsie, die mit Mutationen der Alpha-Untereinheit 8 des spannungsabhängigen Natriumkanals (SCN8A) assoziiert ist, berichtet.

#### Verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm

Im Rahmen der Überwachung nach Markteinführung wurden seltene Fälle einer Verlängerung des QT-Intervalls im Elektrokardiogramm (EKG) beobachtet. Levetiracetam sollte mit Vorsicht eingesetzt werden bei Patienten mit einem verlängerten QTc-Intervall, bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die das QTc-Intervall beeinflussen, oder bei Patienten mit relevanten vorbestehenden Herzerkrankungen oder Elektrolytstörungen.

#### Kinder und Jugendliche

Die vorhandenen Daten bei Kindern lassen keinen Einfluss auf das Wachstum und die Pubertät vermuten. Allerdings sind Langzeiteffekte hinsichtlich Lernverhalten, Intelligenz, Wachstum, endokriner Funktion, Pubertät und Gebärfähigkeit bei Kindern unbekannt.

#### Sonstige Bestandteile

Kepra 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen enthält Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218) und Propyl-4-hydroxybenzoat (E 216), die allergische Reaktionen hervorrufen können (möglicherweise verzögert). Es enthält ebenfalls Maltitol-Lösung; Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### Antiepileptika

Die vorliegenden Daten aus klinischen Studien vor der Zulassung, die bei Erwachsenen durchgeführt wurden, deuten darauf hin, dass Levetiracetam die Serumkonzentrationen anderer vorhandener Antiepileptika (Phenytoin, Carbamazepin, Valproinsäure, Phenobarbital, Lamotrigin, Gabapentin und Primidon) nicht beeinflusste und dass diese ihrerseits die Pharmakokinetik von Levetiracetam nicht beeinflussten.

Wie bei Erwachsenen gibt es keine Evidenz für klinisch signifikante Arzneimittelinteraktionen bei pädiatrischen Patienten, die bis zu 60 mg/kg/Tag Levetiracetam erhielten.

Eine retrospektive Beurteilung der pharmakokinetischen Interaktionen bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie (4 bis 17 Jahre) bestätigte, dass die Zusatzbehandlung mit oral verabreichtem Levetiracetam die Steady-State-Serumkonzentrationen von gleichzeitig verabreichtem Carbamazepin und Valproat nicht beeinflusste. Die Daten wiesen jedoch darauf hin, dass bei Kindern, die enzyminduzierende Antiepileptika einnahmen, die Clearance von Levetiracetam um 20 % erhöht war. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

### Probenecid

Probenecid (viermal täglich 500 mg), ein Hemmstoff der renalen tubulären Sekretion, hemmt die renale Clearance des primären Metaboliten, jedoch nicht die von Levetiracetam. Dennoch bleibt die Konzentration dieses Metaboliten niedrig.

### Methotrexat

Es wurde berichtet, dass sich bei gleichzeitiger Anwendung von Levetiracetam und Methotrexat die Methotrexat-Clearance verringert. Dies führt zu einer Erhöhung/Verlängerung der Methotrexatkonzentration im Blut bis hin zu potentiell toxischen Konzentrationen. Die Serumkonzentration von Methotrexat und Levetiracetam sollte bei Patienten, die gleichzeitig mit diesen beiden Arzneimitteln behandelt werden, sorgfältig überwacht werden.

### Orale Kontrazeptiva und andere pharmakokinetische Wechselwirkungen

Eine tägliche Dosis von 1 000 mg Levetiracetam beeinflusste die Pharmakokinetik von oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel) nicht; die endokrinen Parameter (luteinisierendes Hormon und Progesteron) wurden nicht verändert. Eine tägliche Einnahme von 2 000 mg Levetiracetam hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin und Warfarin; die Prothrombinzeit wurde nicht verändert. Ebenso hatte die gleichzeitige Anwendung von Digoxin, oralen Kontrazeptiva oder Warfarin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Levetiracetam.

### Laxanzien

Es gibt vereinzelte Berichte darüber, dass die Wirksamkeit von oral eingenommenem Levetiracetam durch die gleichzeitige Einnahme des osmotisch wirksamen Abführmittels Macrogol verringert wird. Daher sollte Macrogol eine Stunde vor und eine Stunde nach der Einnahme von Levetiracetam nicht eingenommen werden.

### Nahrungsmittel und Alkohol

Das Ausmaß der Resorption von Levetiracetam wurde durch Nahrungsmittel nicht verändert, aber die Resorptionsgeschwindigkeit leicht verringert.

Daten über eine mögliche Wechselwirkung von Levetiracetam mit Alkohol liegen nicht vor.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine fachärztliche Beratung erhalten. Bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollte die Notwendigkeit der Behandlung mit Levetiracetam neu überprüft werden. Wie bei allen Antiepileptika muss ein plötzliches Absetzen von Levetiracetam vermieden werden, da es zu Rebound-Anfällen mit ernsthaften Folgen für die Frau und das ungeborene Kind führen kann. Soweit möglich, ist eine Monotherapie zu bevorzugen, da bei einer Therapie mit



mehreren Antiepileptika das Risiko für angeborene Fehlbildungen in Abhängigkeit von den verwendeten Antiepileptika erhöht sein kann.

#### Schwangerschaft

Die umfangreichen, seit der Markteinführung erhobenen Daten von Frauen, die eine Levetiracetam-Monotherapie während der Schwangerschaft erhalten hatten (über 1 800 Frauen, von denen mehr als 1 500 Levetiracetam im ersten Trimenon erhielten), weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für erhebliche angeborene Fehlbildungen hin. Zur neurologischen Entwicklung der Kinder, die einer Keppra-Monotherapie *in utero* ausgesetzt waren, ist die Datenlage begrenzt. Die aktuell vorliegenden epidemiologischen Studien (mit Daten von etwa 100 Kindern) weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen oder -verzögerungen hin.

Levetiracetam kann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn dies nach sorgfältiger Abwägung für klinisch erforderlich erachtet wird. Es wird in diesem Fall empfohlen, die Behandlung mit der geringstmöglichen wirksamen Dosis durchzuführen.

Physiologische Veränderungen während der Schwangerschaft können die Levetiracetam-Konzentration beeinflussen. Eine Abnahme der Levetiracetam-Plasma-Konzentration wurde während der Schwangerschaft beobachtet. Diese Abnahme ist deutlich ausgeprägter im dritten Trimenon (bis zu 60 % der Anfangskonzentration vor Schwangerschaftsbeginn). Eine angemessene klinische Betreuung von Schwangeren, die mit Levetiracetam behandelt werden, sollte sichergestellt sein.

#### Stillzeit

Levetiracetam wird in die Muttermilch ausgeschieden. Daher wird das Stillen nicht empfohlen. Sollte jedoch eine Behandlung mit Levetiracetam während der Stillzeit erforderlich sein, müssen Nutzen und Risiko einer Behandlung, unter Berücksichtigung der Bedeutung des Stillens für den Säugling, gegeneinander abgewogen werden.

#### Fertilität

In tierexperimentellen Studien konnte kein Einfluss auf die Fertilität festgestellt werden (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine klinischen Daten vor. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Levetiracetam hat geringe bis mäßige Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund einer möglichen individuell unterschiedlichen Empfindlichkeit können bei einigen Patienten insbesondere zu Behandlungsbeginn oder nach einer Dosissteigerung Somnolenz oder andere zentralnervöse Störungen auftreten. Deshalb ist bei Tätigkeiten, die ein hohes Maß an Aufmerksamkeit erfordern, wie z. B. beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen, Vorsicht geboten. Patienten sollte geraten werden, kein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, bis sich herausgestellt hat, dass ihre Fähigkeit zur Durchführung solcher Aktivitäten nicht beeinträchtigt ist.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Nasopharyngitis, Somnolenz, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Schwindel. Das folgende Nebenwirkungsprofil basiert auf der Analyse zusammengefasster placebokontrollierter klinischer Studien aller untersuchten Indikationen mit insgesamt 3416 Patienten, die mit Levetiracetam behandelt wurden. Diese Daten wurden mit Daten aus entsprechenden offenen Verlängerungsstudien sowie Erfahrungen aus der Anwendung von Levetiracetam seit der Markteinführung ergänzt. Das Unbedenklichkeitsprofil von Levetiracetam ist im Allgemeinen in den verschiedenen Altersgruppen (Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche) und unterschiedlichen zugelassenen Epilepsieindikationen ähnlich.

## Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen, die aus klinischen Studien (Erwachsene, Jugendliche, Kinder und Säuglinge ab 1 Monat) sowie aus der Zeit seit der Markteinführung berichtet wurden, nach Organklassen und Häufigkeit geordnet aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach absteigender Schwere geordnet aufgeführt und ihre Häufigkeitsangaben werden wie folgt definiert: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) und sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ).

<u>MedDRA Systemorganklasse</u>	<u>Häufigkeitsangaben</u>				
	<u>Sehr häufig</u>	<u>Häufig</u>	<u>Gelegentlich</u>	<u>Selten</u>	<u>Sehr selten</u>
<u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u>	Nasopharyngitis			Infektion	
<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u>			Thrombozytopenie, Leukopenie	Panzytopenie, Neutropenie, Agranulozytose	
<u>Erkrankungen des Immunsystems</u>				Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Überempfindlichkeit (einschließlich Angioödem und Anaphylaxie)	
<u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u>		Anorexie	Gewichtsverlust, Gewichtszunahme	Hyponatriämie	
<u>Psychiatrische Erkrankungen</u>		Depression, Feindseligkeit / Aggression, Angst, Insomnie, Nervosität / Reizbarkeit	Suizidversuch, suizidale Gedanken, psychotische Störungen, anormales Verhalten, Halluzination, Wut, Konfusion, Panikattacke, emotionale Labilität / Stimmungsschwankungen, Agitiertheit	Suizid, Persönlichkeitsstörungen, anormales Denken, Delirium	Zwangsstörung**

<u>MedDRA</u> <u>Systemorganklasse</u>	<u>Häufigkeitsangaben</u>				
	<u>Sehr häufig</u>	<u>Häufig</u>	<u>Gelegentlich</u>	<u>Selten</u>	<u>Sehr selten</u>
<u>Erkrankungen des Nervensystems</u>	Somnolenz, Kopfschmerzen	Konvulsion, Gleichgewichtsstörungen, Schwindel, Lethargie, Tremor	Amnesie, Beeinträchtigung des Gedächtnisses, Koordinationsstörungen / Ataxie, Parästhesie, Aufmerksamkeitsstörungen	Choreoathetose, Dyskinesie, Hyperkinesie, Gangstörungen, Enzephalopathie, Verschlechterung von Anfällen, malignes neuroleptisches Syndrom*	
<u>Augenerkrankungen</u>			Diplopie, verschwommenes Sehen		
<u>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</u>		Drehschwindel			
<u>Herzerkrankungen</u>				verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm	
<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</u>		Husten			
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>		Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Erbrechen, Nausea		Pankreatitis	
<u>Leber- und Gallenerkrankungen</u>			anormaler Leberfunktionstest	Leberversagen, Hepatitis	
<u>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</u>				Akute Nierenschädigung	
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</u>		Rash	Alopezie, Ekzem, Juckreiz	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme	
<u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</u>			Muskelschwäche, Myalgie	Rhabdomyolyse, erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut*	

<u>MedDRA</u> <u>Systemorganklasse</u>	<u>Häufigkeitsangaben</u>				
	<u>Sehr häufig</u>	<u>Häufig</u>	<u>Gelegentlich</u>	<u>Selten</u>	<u>Sehr selten</u>
<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</u>		Asthenie/ Müdigkeit			
<u>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</u>			Verletzung		

\* Prävalenz erheblich höher in japanischen Patienten verglichen mit nicht japanischen Patienten.

\*\* Im Rahmen der Überwachung nach Markteinführung wurden bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Zwangsstörungen oder psychiatrischen Erkrankungen sehr seltene Fälle einer Entwicklung von Zwangsstörungen beobachtet.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Das Risiko einer Anorexie ist höher, wenn Levetiracetam zusammen mit Topiramaten verabreicht wird. In mehreren Fällen von Haarausfall wurde nach dem Absetzen von Levetiracetam eine Besserung beobachtet.

Bei einigen Fällen einer Panzytopenie wurde eine Knochenmarksdepression festgestellt.

Fälle einer Enzephalopathie traten im Allgemeinen zu Beginn der Behandlung (wenige Tage bis zu einigen Monaten) auf und waren nach dem Absetzen der Behandlung reversibel.

#### Kinder und Jugendliche

In placebokontrollierten und offenen Verlängerungsstudien wurden 190 Patienten im Alter von 1 Monat bis unter 4 Jahren mit Levetiracetam behandelt. Sechzig dieser Patienten wurden in placebokontrollierten Studien mit Levetiracetam behandelt. In placebokontrollierten und offenen Verlängerungsstudien wurden 645 Patienten im Alter von 4 bis 16 Jahren mit Levetiracetam behandelt. 233 dieser Patienten wurden in placebokontrollierten Studien mit Levetiracetam behandelt. Die Daten beider pädiatrischer Altersgruppen wurden mit Daten aus der Anwendung von Levetiracetam seit der Markteinführung ergänzt.

Zusätzlich wurden in einer Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung 101 Kleinkinder unter 12 Monaten behandelt. Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken zu Levetiracetam für Kinder unter 12 Monaten mit Epilepsie identifiziert.

Das Nebenwirkungsprofil von Levetiracetam ist im Allgemeinen in den verschiedenen Altersgruppen und zugelassenen Epilepsieindikationen ähnlich. Ergebnisse zur Sicherheit aus placebokontrollierten klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen stimmten mit denen Erwachsener überein, mit Ausnahme von Nebenwirkungen, die das Verhalten und die Psyche betreffen. Diese traten häufiger bei Kindern als bei Erwachsenen auf. Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 16 Jahren traten Erbrechen (sehr häufig, 11,2 %), Agitiertheit (häufig, 3,4 %), Stimmungsschwankungen (häufig, 2,1 %), emotionale Labilität (häufig, 1,7 %), Aggression (häufig, 8,2 %), anormales Verhalten (häufig, 5,6 %) und Lethargie (häufig, 3,9 %) häufiger als in anderen Altersgruppen oder im gesamten Nebenwirkungsprofil auf. Bei Säuglingen und Kindern im Alter von 1 Monat bis unter 4 Jahren traten Reizbarkeit (sehr häufig, 11,7 %) und Koordinationsstörungen (häufig, 3,3 %) häufiger als in anderen Altersgruppen oder im gesamten Nebenwirkungsprofil auf.

In einer doppelblinden, placebokontrollierten pädiatrischen Studie zur Sicherheit, die auf „Nicht-Unterlegenheit“ prüfte, wurde beurteilt, welche kognitiven und neuropsychologischen Wirkungen Keppra auf Kinder im Alter von 4 bis 16 Jahren, die an partiellen Anfällen leiden, hat. Levetiracetam war im Vergleich zu Placebo gleichwertig in Bezug auf die Differenz zu den Ausgangswerten des „Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite score“ in der „per-protocol“ Patientenpopulation. Ergebnisse, die sich auf das Verhalten und die Gefühlslage bezogen, deuten darauf hin, dass sich aggressives Verhalten bei den mit Levetiracetam behandelten Patienten unter standardisierten Bedingungen gemessen mit einer validierten Messskala (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist) verschlechterte. Allerdings zeigten Studienteilnehmer, die Levetiracetam während der offenen Langzeit-Nachbeobachtungsstudie einnahmen, im Durchschnitt keine Verschlechterung des Verhaltens und der Gefühlslage; insbesondere die Ergebnisse für aggressives Verhalten waren nicht schlechter als die Ausgangswerte.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

### Symptome

Bei Überdosierung von Keppra wurde Somnolenz, Agitiertheit, Aggression, herabgesetztes Bewusstsein, Atemdepression und Koma beobachtet.

### Behandlung einer Überdosierung

Nach einer akuten Überdosierung kann der Magen durch Magenspülung oder durch Auslösen von Erbrechen entleert werden. Ein spezifisches Antidot für Levetiracetam ist nicht bekannt. Die Behandlung einer Überdosierung erfolgt symptomatisch und kann eine Hämodialyse einschließen. Die Extraktionsrate bei Dialyse beträgt für Levetiracetam 60 % und für den primären Metaboliten 74 %.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX14.

Der Wirkstoff Levetiracetam ist ein Pyrrolidon-Derivat (*S*-Enantiomer des  $\alpha$ -Ethyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid) und chemisch nicht mit bekannten Antiepileptika verwandt.

### Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Levetiracetam muss noch vollständig aufgeklärt werden. *In-vitro*- und *In-vivo*-Experimente deuten darauf hin, dass Levetiracetam grundlegende Zellfunktionen und die normale Neurotransmission nicht verändert.

*In-vitro*-Studien zeigen, dass Levetiracetam die intraneuronalen  $Ca^{2+}$ -Spiegel beeinflusst, indem der durch N-Typ-Kanäle vermittelte  $Ca^{2+}$ -Strom partiell inhibiert sowie die Freisetzung von  $Ca^{2+}$  aus intraneuronalen Speichern vermindert wird. Weiterhin kehrt es partiell die Reduktion der GABA- und Glycin-gesteuerten Ströme um, die durch Zink und  $\beta$ -Carboline induziert wird. Darüber hinaus wurde in *In-vitro*-Studien gezeigt, dass Levetiracetam an eine spezifische Stelle im Hirngewebe von Nagern bindet. Bei dieser Bindungsstelle handelt es sich um das synaptische Vesikelprotein 2A, von dem angenommen wird, dass es an der Vesikelfusion und der Exozytose von Neurotransmittern beteiligt ist. Levetiracetam und verwandte Analoga weisen bei der Bindungsaffinität zum synaptischen Vesikelprotein 2A eine Rangfolge auf, die im audiogenen Epilepsie-Modell an der Maus mit der

Potenz ihres antikonvulsiven Schutzes korreliert ist. Dieser Befund weist darauf hin, dass die Interaktion zwischen Levetiracetam und dem synaptischen Vesikelprotein 2A zu dem antiepileptischen Wirkmechanismus des Arzneimittels beizutragen scheint.

### Pharmakodynamische Wirkungen

Levetiracetam gewährt in einer Vielzahl von Tiermodellen für partielle und primär generalisierte Anfälle einen Anfallsschutz, ohne einen prokonvulsiven Effekt zu haben. Der primäre Metabolit ist inaktiv.

Das breite pharmakologische Profil von Levetiracetam wurde durch die Aktivität sowohl bei partiellen als auch bei generalisierten Epilepsien (epileptiforme Entladung / photoparoxysmale Response) beim Menschen bestätigt.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

*Zusatzbehandlung partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie*

Bei Erwachsenen wurde die Wirksamkeit von Levetiracetam in 3 doppelblinden, placebokontrollierten Studien mit 1 000 mg, 2 000 mg oder 3 000 mg/Tag, aufgeteilt auf 2 Einzeldosen, und einer Behandlungsdauer von bis zu 18 Wochen nachgewiesen. In einer zusammenfassenden Analyse betrug der prozentuale Anteil der Patienten, bei dem auf stabiler Dosis (12/14 Wochen) eine Anfallsfrequenzreduktion partieller Anfälle pro Woche von 50 % oder mehr im Vergleich zur Baseline erzielt wurde, 27,7 % bei Patienten mit 1 000 mg, 31,6 % bei Patienten mit 2 000 mg bzw. 41,3 % bei Patienten mit 3 000 mg Levetiracetam und 12,6 % bei Patienten, die Placebo erhielten.

### Kinder und Jugendliche

Bei Kindern (4 bis 16 Jahre) wurde die Wirksamkeit von Levetiracetam in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit 198 Patienten und einer Behandlungsdauer von 14 Wochen nachgewiesen. In dieser Studie erhielten die Patienten Levetiracetam in einer festen Dosierung von 60 mg/kg/Tag (aufgeteilt auf 2 Einzeldosen).

Bei 44,6 % der mit Levetiracetam und 19,6 % der mit Placebo behandelten Patienten war die Häufigkeit der partiellen Anfälle pro Woche im Vergleich zur Baseline um 50 % oder mehr reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 11,4 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 7,2 % für mindestens 1 Jahr anfallsfrei.

Bei pädiatrischen Patienten (1 Monat bis unter 4 Jahren) wurde die Wirksamkeit von Levetiracetam in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit 116 Patienten und einer Behandlungsdauer von 5 Tagen nachgewiesen. In dieser Studie erhielten die Patienten in Übereinstimmung mit ihrer altersabhängigen Dosierungsempfehlung eine Tagesdosis von 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg oder 50 mg/kg der Lösung zum Einnehmen. In dieser Studie wurde bei Säuglingen ab 1 Monat bis unter 6 Monaten eine Dosis von 20 mg/kg/Tag, die auf 40 mg/kg/Tag gesteigert wurde, verwendet. Bei Säuglingen und Kleinkindern ab 6 Monaten bis unter 4 Jahren wurde eine Dosis von 25 mg/kg/Tag, die bis auf 50 mg/kg/Tag gesteigert wurde, verwendet. Die Gesamttagesdosis wurde auf 2 Einzeldosen aufgeteilt.

Die primäre Wirksamkeitsvariable war der prozentuale Anteil der Patienten, die im Vergleich zum Ausgangswert eine Reduktion der Anfallsfrequenz von täglichen partiellen Anfällen von mindestens 50 % hatten. Diese wurde durch einen verblindeten, zentralen Befunder auf der Basis von 48-Stunden Video-EEGs ausgewertet. Die Bewertung der Wirksamkeit basierte auf den 24-Stunden Video-EEGs von 109 Patienten, die zu Beginn und zu den Beobachtungszeitpunkten aufgezeichnet wurden. 43,6 % der mit Levetiracetam behandelten Patienten und 19,6 % der Patienten, die Placebo erhielten, sprachen auf die Behandlung an. Die Ergebnisse sind konsistent über die verschiedenen Altersgruppen. Wurde die Behandlung über einen längeren Zeitraum weitergeführt, waren 8,6 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 7,8 % der Patienten für mindestens 1 Jahr anfallsfrei.

35 Kleinkinder unter 1 Jahr mit partiellen Anfällen wurden im Rahmen placebokontrollierter klinischer Studien behandelt. Hiervon waren nur 13 jünger als 6 Monate.

### *Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Patienten ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie*

Die Wirksamkeit von Levetiracetam als Monotherapie wurde in einer Nicht-Unterlegenheits-Studie im Vergleich zu kontrolliert freigesetztem Carbamazepin (controlled release, CR) in einem doppelblinden Parallelgruppen-Design bei 576 Patienten ab 16 Jahren mit neu oder kürzlich diagnostizierter Epilepsie nachgewiesen. Die Patienten mussten entweder nicht-provozierte partielle Anfälle oder generalisierte tonisch-klonische Anfälle aufweisen. Die Patienten wurden auf 400 – 1 200 mg Carbamazepin CR/Tag oder auf 1 000 – 3 000 mg Levetiracetam/Tag randomisiert. Die Dauer der Behandlung betrug je nach Ansprechen bis zu 121 Wochen.

Bei 73,0 % der mit Levetiracetam und 72,8 % der mit Carbamazepin CR behandelten Patienten wurde Anfallsfreiheit von 6 Monaten erreicht; der berechnete absolute Unterschied zwischen den Behandlungen betrug 0,2 % (95 % KI: -7,8; 8,2). Mehr als die Hälfte der Patienten blieb für 12 Monate anfallsfrei (56,6 % der mit Levetiracetam bzw. 58,5 % der mit Carbamazepin CR behandelten Patienten).

In einer Studie, die die Anwendung in der klinischen Praxis widerspiegelte, konnte bei einer begrenzten Anzahl von Patienten, die auf eine Zusatztherapie mit Levetiracetam ansprachen, die antiepileptische Komedikation abgesetzt werden (36 von 69 erwachsenen Patienten).

### *Zusatzbehandlung myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit juveniler myoklonischer Epilepsie*

Die Wirksamkeit von Levetiracetam wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit einer Dauer von 16 Wochen bei Patienten ab 12 Jahren, die an verschiedenen Syndromen idiopathischer generalisierter Epilepsie mit myoklonischen Anfällen litten, nachgewiesen. Die Mehrzahl der Patienten hatte juvenile myoklonische Epilepsie.

In dieser Studie betrug die Levetiracetam-Dosis 3 000 mg/Tag, die auf 2 Einzeldosen aufgeteilt wurde. Bei 58,3 % der mit Levetiracetam und 23,3 % der mit Placebo behandelten Patienten wurden die Tage mit myoklonischen Anfällen pro Woche um mindestens 50 % reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 28,6 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 21,0 % der Patienten für mindestens 1 Jahr frei von myoklonischen Anfällen.

### *Zusatzbehandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie*

Die Wirksamkeit von Levetiracetam wurde in einer 24-wöchigen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie nachgewiesen, die Erwachsene, Jugendliche und eine begrenzte Anzahl von Kindern einschloss, die an verschiedenen Syndromen idiopathischer generalisierter Epilepsie mit primär generalisierten tonisch-klonischen (PGTC) Anfällen (juvenile myoklonische Epilepsie, juvenile Absencen-Epilepsie, Absencen-Epilepsie des Kindesalters oder Epilepsie mit Aufwach-Grand-Mal) litten. In dieser Studie betrug die Levetiracetam-Dosis für Erwachsene und Jugendliche 3 000 mg/Tag und für Kinder 60 mg/kg/Tag, jeweils aufgeteilt auf 2 Einzeldosen.

Bei 72,2 % der mit Levetiracetam und 45,2 % der mit Placebo behandelten Patienten wurde die Häufigkeit der PGTC-Anfälle pro Woche um 50 % oder mehr reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 47,4 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 31,5 % der Patienten für mindestens 1 Jahr frei von tonisch-klonischen Anfällen.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Levetiracetam ist eine sehr gut lösliche und membrangängige Substanz. Das pharmakokinetische Profil ist dosislinear bei geringer intra- und interindividueller Variabilität. Die Clearance verändert sich nach wiederholter Anwendung nicht. Es gibt keinen Hinweis auf relevante geschlechts- oder rassenspezifische Unterschiede oder zirkadiane Schwankungen. Das pharmakokinetische Profil bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Epilepsie ist vergleichbar.

Aufgrund der vollständigen und linearen Resorption von Levetiracetam ist es möglich, die Plasmaspiegel anhand der verabreichten oralen Dosis (mg/kg Körpergewicht) vorherzusagen. Es ist daher nicht notwendig, die Plasmaspiegel von Levetiracetam zu überwachen.

Bei Erwachsenen und Kindern wurde eine signifikante Korrelation zwischen den Speichel- und Plasmakonzentrationen gezeigt (das Verhältnis der Speichel-/Plasmakonzentration betrug 1 bis 1,7 für die orale Tablettenformulierung und 4 Stunden nach Einnahme der Dosis für die Lösung).

### Erwachsene und Jugendliche

#### Resorption

Levetiracetam wird nach oraler Gabe rasch resorbiert. Die orale absolute Bioverfügbarkeit beträgt nahezu 100 %.

Maximale Plasmakonzentrationen ( $C_{max}$ ) werden 1,3 Stunden nach der Einnahme erzielt. Bei einer zweimal täglichen Gabe wird die Steady-State-Konzentration nach 2 Tagen erreicht.

Die maximalen Plasmakonzentrationen ( $C_{max}$ ) betragen etwa 31 bzw. 43  $\mu\text{g/ml}$  nach einer Einmalgabe von 1 000 mg bzw. nach der wiederholten Gabe von 1 000 mg zweimal täglich.

Das Ausmaß der Resorption ist dosisunabhängig und wird durch Nahrungsmittel nicht beeinflusst.

#### Verteilung

Zur Verteilung von Levetiracetam im menschlichen Gewebe liegen keine Daten vor.

Weder Levetiracetam noch sein primärer Metabolit werden signifikant an Plasmaproteine gebunden (< 10 %).

Das Verteilungsvolumen von Levetiracetam beträgt annähernd 0,5 bis 0,7 l/kg, ein Wert, der nahe am Volumen des Gesamtkörperwassers liegt.

#### Biotransformation

Im Menschen wird Levetiracetam nicht extensiv metabolisiert. Der Hauptmetabolisierungsweg ist die enzymatische Hydrolyse der Acetamidgruppe von Levetiracetam (24 % der Dosis). Bei der Bildung des primären Metaboliten, ucb L057, sind keine Isoformen des Cytochrom P<sub>450</sub>-Systems der Leber beteiligt. Die Hydrolyse der Acetamidgruppe erfolgt in vielen verschiedenen Geweben einschließlich der zellulären Blutbestandteile. Der Metabolit ucb L057 ist pharmakologisch inaktiv.

Weiterhin wurden zwei Nebenmetaboliten identifiziert. Der eine entsteht durch Hydroxylierung des Pyrrolidonrings (1,6 % der Dosis), der andere durch Öffnung des Pyrrolidonrings (0,9 % der Dosis). Weitere, nicht-identifizierte Abbauprodukte haben einen Anteil von lediglich 0,6 % der Dosis.

Weder für Levetiracetam noch für seinen primären Metaboliten wurde *in vivo* eine Umwandlung der Enantiomere ineinander festgestellt.

*In vitro* hemmte Levetiracetam sowie sein primärer Metabolit weder die wichtigsten menschlichen Cytochrom P<sub>450</sub>-Isoformen der Leber (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 1A2) noch die Glucuronyltransferase (UGT1A1 und UGT1A6) oder die Aktivität der Epoxidhydroxylase. Weiterhin beeinflusst Levetiracetam nicht die *In-vitro*-Glucuronidierung von Valproinsäure.

In Kulturen menschlicher Hepatozyten hatte Levetiracetam eine geringe oder keine Wirkung auf CYP1A2, SUL1E1 oder UGT1A1. Levetiracetam verursachte eine leichte Induktion von CYP2B6 und CYP3A4. Die *In-vitro*-Daten und die *In-vivo*-Interaktionsdaten nach oral verabreichten Kontrazeptiva, Digoxin und Warfarin zeigen, dass *in vivo* keine signifikante Enzyminduktion zu erwarten ist. Deshalb sind Wechselwirkungen zwischen Keppra und anderen Arzneimitteln oder umgekehrt unwahrscheinlich.



## Elimination

Die Plasmahalbwertszeit bei Erwachsenen beträgt  $7 \pm 1$  Stunden und wird weder durch die Dosis noch durch die Applikationsart oder wiederholte Verabreichung beeinflusst. Die mittlere Gesamtkörperclearance beträgt 0,96 ml/min/kg.

Die Ausscheidung erfolgt mit ca. 95 % der Dosis hauptsächlich über den Urin (annähernd 93 % der Dosis werden innerhalb von 48 Stunden ausgeschieden). Lediglich 0,3 % der Dosis werden mit den Faeces ausgeschieden.

Die kumulierte renale Ausscheidung von Levetiracetam und seinem primären Metaboliten innerhalb der ersten 48 Stunden liegt bei 66 % bzw. 24 % der verabreichten Dosis.

Die renale Clearance von Levetiracetam und ucb L057 beträgt 0,6 bzw. 4,2 ml/min/kg. Diese Werte deuten darauf hin, dass Levetiracetam über glomeruläre Filtration mit anschließender tubulärer Rückresorption ausgeschieden wird, während der primäre Metabolit glomerulär filtriert und zusätzlich noch aktiv tubulär sezerniert wird. Die Elimination von Levetiracetam korreliert mit der Kreatinin-Clearance.

## Ältere Patienten

Die Halbwertszeit von Levetiracetam verlängert sich bei älteren Patienten um etwa 40 % (10 bis 11 Stunden). Dies hängt mit der verminderten Nierenfunktion in dieser Personengruppe zusammen (siehe Abschnitt 4.2).

## Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Gesamtkörperclearance von Levetiracetam und seinem primären Metaboliten korreliert mit der Kreatinin-Clearance. Es wird daher empfohlen, die tägliche Erhaltungsdosis von Kepra entsprechend der Kreatinin-Clearance bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei anurischen erwachsenen Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium beträgt die Halbwertszeit ca. 25 Stunden zwischen zwei Dialysevorgängen bzw. 3,1 Stunden während einer Dialyse.

Während einer typischen, 4-stündigen Dialyse werden 51 % der Levetiracetam-Dosis aus dem Plasma entfernt.

## Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion ist die Clearance von Levetiracetam nur unwesentlich verändert. Dagegen ist bei den meisten Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung aufgrund einer gleichzeitig vorliegenden Beeinträchtigung der Nierenfunktion die Clearance von Levetiracetam um mehr als 50 % herabgesetzt (siehe Abschnitt 4.2).

## Kinder und Jugendliche

### *Kinder (4 bis 12 Jahre)*

Nach oraler Anwendung einer Einzeldosis von 20 mg/kg bei Kindern mit Epilepsie (6 bis 12 Jahre) beträgt die Halbwertszeit von Levetiracetam 6,0 Stunden. Die Gesamtkörperclearance ist um etwa 30 % höher als bei erwachsenen Epilepsiepatienten.

Nach wiederholter oraler Anwendung (20 mg bis 60 mg/kg/Tag) bei Kindern mit Epilepsie (4 bis 12 Jahre) wurde Levetiracetam schnell resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen wurden 0,5 bis 1,0 Stunde nach der Dosisgabe beobachtet. Bezüglich der maximalen Plasmakonzentrationen und der AUC-Werte (Fläche unter der Kurve) wurden lineare und dosis-proportionale Anstiege beobachtet. Die Eliminationshalbwertszeit betrug etwa 5 Stunden. Die scheinbare Körperclearance betrug 1,1 ml/min/kg.

### *Säuglinge und Kinder (1 Monat bis unter 4 Jahre)*

Nach Anwendung einer Einzeldosis (20 mg/kg) einer 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen bei Kindern mit Epilepsie (1 Monat bis 4 Jahre) wurde Levetiracetam schnell resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen wurden etwa 1 Stunde nach der Dosisgabe beobachtet. Die pharmakokinetischen Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Halbwertszeit kürzer (5,3 h) als bei Erwachsenen (7,2 h) und die scheinbare Clearance schneller (1,5 ml/min/kg) als bei Erwachsenen (0,96 ml/min/kg) war.

In populationspharmakokinetischen Untersuchungen bei Patienten ab 1 Monat bis zu 16 Jahren korrelierte das Körpergewicht signifikant mit der scheinbaren Körperclearance (die Clearance wurde mit zunehmendem Körpergewicht größer) und dem scheinbaren Verteilungsvolumen. Das Alter hatte ebenfalls Einfluss auf beide Parameter. Dieser Effekt war besonders ausgeprägt bei Säuglingen, ließ mit zunehmendem Alter nach und wurde vernachlässigbar ab dem Alter von ungefähr 4 Jahren.

In beiden populationspharmakokinetischen Untersuchungen wurde eine 20%ige Steigerung der scheinbaren Körperclearance von Levetiracetam beobachtet, wenn es zusammen mit einem enzym-induzierenden Antiepileptikum verabreicht wurde.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten kein besonderes Risiko für den Menschen erkennen.

Nebenwirkungen, die bei Ratten und in geringerem Ausmaß auch bei Mäusen nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auftraten, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, jedoch als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, waren Leberveränderungen, die auf eine adaptive Reaktion hinweisen wie z. B. erhöhtes Lebergewicht, zentrolobuläre Hypertrophie, Fettinfiltration und erhöhte Leberenzyme im Plasma.

Bei einer Dosis von bis zu 1 800 mg/kg/Tag (6-fache MRHD basierend auf einer Exposition in mg/m<sup>2</sup>) wurde bei Ratten weder in der Eltern- noch in der F1-Generation eine Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fertilität oder des Fortpflanzungsverhaltens beobachtet.

Zwei embryofetale Entwicklungsstudien (EFD) in Ratten wurden mit Dosen von 400, 1 200 und 3 600 mg/kg/Tag durchgeführt. Nur in einer der beiden EFD Studien zeigte sich bei der höchsten Dosis von 3 600 mg/kg/Tag, eine leichte Verringerung des Gewichts der Feten verbunden mit einem marginalen Anstieg von Skelettveränderungen bzw. geringfügigen Anomalien. Es wurde kein Einfluss auf die Embryosterblichkeit und keine erhöhte Missbildungsrate beobachtet. Der NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) lag für schwangere weibliche Ratten bei 3 600 mg/kg/Tag (12-fache MRHD auf Basis von mg/m<sup>2</sup>) und für die Feten bei 1 200 mg/kg/Tag.

Vier embryofetale Entwicklungsstudien wurden in Kaninchen mit Dosen von 200, 600, 800, 1 200 und 1 800 mg/kg/Tag durchgeführt. Bei einer Dosis von 1 800 mg/kg/Tag wurde eine deutliche maternale Toxizität beobachtet und ein verringertes Gewicht der Feten, das mit einer Zunahme von kardiovaskulären und skelettalen Anomalien assoziiert war. Der NOAEL lag bei Muttertieren unter 200 mg/kg/Tag und bei 200 mg/kg/Tag bei den Feten (entspricht der MRHD auf Basis von mg/m<sup>2</sup>). Eine peri- und postnatale Entwicklungsstudie wurde in Ratten durchgeführt, denen Levetiracetam in Dosen von 70, 350 und 1 800 mg/kg/Tag verabreicht wurde. Der NOAEL der Muttertiere (F0) und der direkten Nachkommen (F1) lag bei  $\geq 1 800$  mg/kg/Tag bezogen auf die Überlebensrate, das Wachstum und die Entwicklung bis zum Zeitpunkt des Entwöhnens (6-fache MRHD auf Basis von mg/m<sup>2</sup>).

Neonatale und juvenile tierexperimentelle Studien bei Ratten und Hunden zeigten, dass bei keinem der Standardendpunkte bezüglich Entwicklung und Reife unerwünschte Effekte bei Dosen bis zu 1 800 mg/kg/Tag beobachtet wurden (6 bis 17-fache MRHD auf Basis von mg/m<sup>2</sup>).

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumcitrat  
Citronensäure-Monohydrat  
Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E 218)  
Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E 216)  
Ammoniumglycyrrhizat (Ph.Eur.)  
Glycerol (E 422)  
Maltitol-Lösung (E 965)  
Acesulfam-Kalium (E 950)  
Traubenaroma  
gereinigtes Wasser

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre  
Nach Anbruch: 7 Monate

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Braune Glasflasche (Glasart III) zu 300 ml mit weißem, kindergesicherten Verschluss (Polypropylen) in einer Faltschachtel, die eine 10 ml skalierte Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (Polypropylen, Polyethylen) und einen Adapter für die Applikationsspritze (Polyethylen) enthält.

Braune Glasflasche (Glasart III) zu 150 ml mit weißem, kindergesicherten Verschluss (Polypropylen) in einer Faltschachtel, die eine 3 ml skalierte Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (Polypropylen, Polyethylen) und einen Adapter für die Applikationsspritze (Polyethylen) enthält.

Braune Glasflasche (Glasart III) zu 150 ml mit weißem, kindergesicherten Verschluss (Polypropylen) in einer Faltschachtel, die eine 1 ml skalierte Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (Polypropylen, Polyethylen) und einen Adapter für die Applikationsspritze (Polyethylen) enthält.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brüssel  
Belgien

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/00/146/027

EU/1/00/146/031

EU/1/00/146/032

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. September 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. August 2015

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Keppra 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 ml enthält 100 mg Levetiracetam.

Eine 5-ml-Durchstechflasche enthält 500 mg Levetiracetam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine 5-ml-Durchstechflasche enthält 19 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Klare, farblose Lösung.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Keppra ist zur Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie indiziert.

Keppra ist indiziert zur Zusatzbehandlung

- partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie.
- myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit juveniler myoklonischer Epilepsie.
- primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie.

Keppra Konzentrat ist eine Alternative für Patienten, wenn die orale Anwendung vorübergehend nicht möglich ist.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

Die Therapie mit Keppra kann als intravenöse oder orale Anwendung begonnen werden.

Die Umstellung von der intravenösen auf die orale Anwendung oder umgekehrt kann direkt und ohne Dosisstärkung erfolgen, wobei die Tagesdosis und die Häufigkeit der Anwendung beibehalten werden sollte.

### *Partielle Anfälle*

Die empfohlene Dosierung für eine Monotherapie (ab 16 Jahren) ist dieselbe wie für eine Zusatzbehandlung, wie im Folgenden beschrieben.

### *Alle Indikationen*

#### *Erwachsene (≥ 18 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht*

Die therapeutische Initialdosis beträgt zweimal täglich 500 mg. Mit dieser Dosis kann ab dem ersten Behandlungstag begonnen werden. Basierend auf der Beurteilung des Arztes bezüglich einer Verringerung von Anfällen gegenüber möglichen Nebenwirkungen kann allerdings auch eine geringere Initialdosis von 250 mg zweimal täglich verabreicht werden. Diese kann nach zwei Wochen auf 500 mg zweimal täglich erhöht werden.

Je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Tagesdosis bis auf zweimal täglich 1 500 mg gesteigert werden. Dosiserhöhungen bzw. -reduzierungen können in Schritten von zweimal täglich 250 mg oder 500 mg alle zwei bis vier Wochen vorgenommen werden.

#### *Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit weniger als 50 kg Körpergewicht und Kinder ab einem Alter von 4 Jahren*

Der Arzt sollte die entsprechend Alter, Körpergewicht und erforderlicher Dosis am besten geeignete Darreichungsform, Packungsgröße und Arzneimittelstärke verordnen. Für Dosisanpassungen gemäß Körpergewicht ist der Abschnitt *Kinder und Jugendliche* zu beachten.

### Dauer der Anwendung

Es liegen keine Erfahrungen mit der intravenösen Anwendung von Levetiracetam über einen längeren Zeitraum als 4 Tage vor.

### Beendigung der Behandlung

Falls Levetiracetam abgesetzt werden muss, sollte dies ausschleichend erfolgen (z. B. bei Erwachsenen und Jugendlichen, die mehr als 50 kg wiegen: Verminderung der Dosis um zweimal täglich 500 mg alle zwei bis vier Wochen; bei Kindern und Jugendlichen, die weniger als 50 kg wiegen: die Dosisverminderung sollte nicht mehr als 10 mg/kg zweimal täglich alle 2 Wochen betragen).

### Spezielle Patientengruppen

#### *Ältere Patienten (ab 65 Jahren)*

Bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe „Eingeschränkte Nierenfunktion“).

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Die Tagesdosis muss individuell entsprechend der Nierenfunktion festgelegt werden.

Die Dosisanpassung bei erwachsenen Patienten sollte gemäß der folgenden Tabelle vorgenommen werden. Bei der Anwendung dieser Tabelle zur Dosisanpassung muss der Wert der Kreatinin-Clearance (CLcr) des Patienten in ml/min abgeschätzt werden. Die CLcr in ml/min kann für Erwachsene und Jugendliche, die mehr als 50 kg wiegen, aus dem Serum-Kreatinin (mg/dl) nach folgender Formel bestimmt werden:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{Alter (Jahre)}] \times \text{Gewicht (kg)}}{72 \times \text{Serum-Kreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ bei Frauen})$$

Die Kreatinin-Clearance wird wie folgt an die Körperoberfläche (KO) angepasst:

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

Dosisanpassung bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die mehr als 50 kg wiegen

Gruppe	Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dosis und Anwendungshäufigkeit
Normal	≥ 80	500 bis 1 500 mg zweimal täglich
Leicht	50-79	500 bis 1 000 mg zweimal täglich
Mäßig	30-49	250 bis 750 mg zweimal täglich
Schwer	< 30	250 bis 500 mg zweimal täglich
Dialysepflichtige Patienten <sup>(1)</sup>	-	500 bis 1 000 mg einmal täglich <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Am ersten Tag der Behandlung mit Levetiracetam wird eine Initialdosis von 750 mg empfohlen.

<sup>(2)</sup> Nach der Dialyse wird eine zusätzliche Dosis von 250 bis 500 mg empfohlen.

Bei Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Levetiracetam-Dosis entsprechend der Nierenfunktion angepasst werden, da die Levetiracetam-Clearance mit der Nierenfunktion korreliert. Diese Empfehlung basiert auf einer Studie bei erwachsenen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Die CLcr in ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kann für Jugendliche, Kinder und Säuglinge aus dem Serum-Kreatinin (mg/dl) nach folgender Formel (Schwartz-Formel) bestimmt werden:

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

ks = 0,55 für Kinder unter 13 Jahren und weibliche Jugendliche; ks = 0,7 für männliche Jugendliche.

Dosisanpassung bei Kindern und jugendlichen Patienten, die weniger als 50 kg wiegen, mit eingeschränkter Nierenfunktion

Gruppe	Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dosis und Anwendungshäufigkeit
		Kinder ab 4 Jahren und Jugendliche unter 50 kg Körpergewicht
Normal	≥ 80	10 bis 30 mg/kg (0,10 bis 0,30 ml/kg) zweimal täglich
Leicht	50-79	10 bis 20 mg/kg (0,10 bis 0,20 ml/kg) zweimal täglich
Mäßig	30-49	5 bis 15 mg/kg (0,05 bis 0,15 ml/kg) zweimal täglich
Schwer	<30	5 bis 10 mg/kg (0,05 bis 0,10 ml/kg) zweimal täglich
Dialysepflichtige Patienten	---	10 bis 20 mg/kg (0,10 bis 0,20 ml/kg) einmal täglich <sup>(1)(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Am ersten Tag der Behandlung mit Levetiracetam wird eine Initialdosis von 15 mg/kg (0,15 ml/kg) empfohlen.

<sup>(2)</sup> Nach der Dialyse wird eine zusätzliche Dosis von 5 bis 10 mg/kg (0,05 bis 0,10 ml/kg) empfohlen.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion kann die Kreatinin-

Clearance zu einer Fehleinschätzung der Niereninsuffizienz führen. Daher wird eine Halbierung der täglichen Erhaltungsdosis empfohlen, wenn die Kreatinin-Clearance weniger als 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> beträgt.

### Kinder und Jugendliche

Der Arzt sollte die entsprechend Alter, Körpergewicht und erforderlicher Dosis am besten geeignete Darreichungsform, Packungsgröße und Arzneimittelstärke verordnen.

#### *Monotherapie*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Keppra als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.  
Es liegen keine Daten vor.

*Jugendliche (16 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht mit partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei neu diagnostizierter Epilepsie*

siehe obiger Abschnitt für *Erwachsene (≥ 18 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht*

*Zusatzbehandlung für Kinder im Alter von 4 bis 11 Jahren und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit einem Körpergewicht unter 50 kg*

Die therapeutische Anfangsdosis beträgt 10 mg/kg zweimal täglich.  
Je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Dosis auf bis zu 30 mg/kg zweimal täglich erhöht werden. Dosiserhöhungen bzw. -reduzierungen sollten 10 mg/kg zweimal täglich alle 2 Wochen nicht überschreiten. Für alle Indikationen sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden.

Die Dosis für Kinder ab einem Gewicht von 50 kg ist für alle Indikationen dieselbe wie für Erwachsene.

siehe obiger Abschnitt für *Erwachsene (≥ 18 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht* für alle Indikationen

#### Dosisempfehlungen für Kinder und Jugendliche

Gewicht	Initialdosis: 10 mg/kg zweimal täglich	Maximale Dosis: 30 mg/kg zweimal täglich
15 kg <sup>(1)</sup>	150 mg zweimal täglich	450 mg zweimal täglich
20 kg <sup>(1)</sup>	200 mg zweimal täglich	600 mg zweimal täglich
25 kg	250 mg zweimal täglich	750 mg zweimal täglich
Über 50 kg <sup>(2)</sup>	500 mg zweimal täglich	1 500 mg zweimal täglich

<sup>(1)</sup> Bei Kindern bis 25 kg sollte die Behandlung vorzugsweise mit Keppra 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen begonnen werden.

<sup>(2)</sup> Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen ab 50 kg entspricht der bei Erwachsenen.

#### *Zusatzbehandlung für Säuglinge und Kinder unter 4 Jahren*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Keppra 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung bei Säuglingen und Kindern unter 4 Jahren ist bisher noch nicht nachgewiesen. Zur Zeit vorliegende Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.



### Art der Anwendung

Keppra Konzentrat ist nur zu intravenösen Anwendung vorgesehen. Die empfohlene Dosis muss in mindestens 100 ml eines kompatiblen Verdünnungsmittels verdünnt und über 15 Minuten als intravenöse Infusion verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff bzw. andere Pyrrolidon-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Anwendung von Levetiracetam bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann eine Dosisanpassung erfordern. Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen muss die Nierenfunktion überprüft werden, bevor die Dosis festgelegt wird (siehe Abschnitt 4.2).

#### Akute Nierenschädigung

Die Anwendung von Levetiracetam wurde in sehr seltenen Fällen mit akuter Nierenschädigung in Zusammenhang gebracht. Diese kann nach wenigen Tagen bis zu mehreren Monaten auftreten.

#### Blutbild

Seltene Fälle einer reduzierten Anzahl von Blutzellen (Neutropenie, Agranulozytose, Leukopenie, Thrombozytopenie und Panzytopenie) wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Levetiracetam beschrieben, in der Regel zu Beginn der Behandlung. Ein komplettes Blutbild wird bei Patienten mit erheblicher Schwäche, Pyrexie, wiederkehrenden Infektionen oder Koagulationsstörungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

#### Suizid

Über Suizid, Suizidversuch, suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika (einschließlich Levetiracetam) behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter placebokontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Depression und/oder Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen von Depression und/oder Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

#### Anormales und aggressives Verhalten

Levetiracetam kann zu psychotischen Symptomen und Verhaltensauffälligkeiten einschließlich Reizbarkeit und Aggressivität führen. Patienten, die mit Levetiracetam behandelt werden, sollten auf die Entwicklung psychiatrischer Anzeichen überwacht werden, die auf wesentliche Stimmungsänderungen und/oder Persönlichkeitsveränderungen hindeuten. Wenn solches Verhalten bemerkt wird, sollte eine Anpassung der Behandlung oder ein schrittweises Absetzen der Behandlung in Betracht gezogen werden. Falls ein Absetzen in Betracht gezogen wird, beachten Sie bitte Abschnitt 4.2.

#### Verschlechterung von Anfällen

Wie bei anderen Arten von Antiepileptika kann es vorkommen, dass Levetiracetam in seltenen Fällen die Häufigkeit oder Schwere von Anfällen verschlechtert. Dieser paradoxe Effekt wurde meist im ersten Monat nach Beginn der Behandlung mit Levetiracetam oder nach Erhöhung der Dosis berichtet und war nach Absetzen oder Verringerung der Dosis reversibel. Den Patienten sollte geraten werden, bei einer Verschlechterung der Epilepsie unverzüglich ihren Arzt zu konsultieren.

Über mangelnde Wirksamkeit oder eine Verschlechterung der Anfälle wurde zum Beispiel bei Patienten mit Epilepsie, die mit Mutationen der Alpha-Untereinheit 8 des spannungsabhängigen

Natriumkanals (SCN8A) assoziiert ist, berichtet.

#### Verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm

Im Rahmen der Überwachung nach Markteinführung wurden seltene Fälle einer Verlängerung des QT-Intervalls im Elektrokardiogramm (EKG) beobachtet. Levetiracetam sollte mit Vorsicht eingesetzt werden bei Patienten mit einem verlängerten QTc-Intervall, bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die das QTc-Intervall beeinflussen, oder bei Patienten mit relevanten vorbestehenden Herzerkrankungen oder Elektrolytstörungen.

#### Kinder und Jugendliche

Die vorhandenen Daten bei Kindern lassen keinen Einfluss auf das Wachstum und die Pubertät vermuten. Allerdings sind Langzeiteffekte hinsichtlich Lernverhalten, Intelligenz, Wachstum, endokriner Funktion, Pubertät und Gebärfähigkeit bei Kindern unbekannt.

#### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 2,5 mmol (bzw. 57 mg) Natrium pro maximale Einzeldosis (0,8 mmol [oder 19 mg] je 5-ml-Durchstechflasche). Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter natriumkontrollierter (natriumarmer/kochsalzarmer) Diät.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Antiepileptika

Die vorliegenden Daten aus klinischen Studien vor der Zulassung, die bei Erwachsenen durchgeführt wurden, deuten darauf hin, dass Levetiracetam die Serumkonzentrationen anderer vorhandener Antiepileptika (Phenytoin, Carbamazepin, Valproinsäure, Phenobarbital, Lamotrigin, Gabapentin und Primidon) nicht beeinflusste und dass diese ihrerseits die Pharmakokinetik von Levetiracetam nicht beeinflussten.

Wie bei Erwachsenen gibt es keine Evidenz für klinisch signifikante Arzneimittelinteraktionen bei pädiatrischen Patienten, die bis zu 60 mg/kg/Tag Levetiracetam erhielten. Eine retrospektive Beurteilung der pharmakokinetischen Interaktionen bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie (4 bis 17 Jahre) bestätigte, dass die Zusatzbehandlung mit oral verabreichtem Levetiracetam die Steady-State-Serumkonzentrationen von gleichzeitig verabreichtem Carbamazepin und Valproat nicht beeinflusste. Die Daten wiesen jedoch darauf hin, dass bei Kindern, die enzyminduzierende Antiepileptika einnahmen, die Clearance von Levetiracetam um 20 % erhöht war. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

#### Probenecid

Probenecid (viermal täglich 500 mg), ein Hemmstoff der renalen tubulären Sekretion, hemmt die renale Clearance des primären Metaboliten, jedoch nicht die von Levetiracetam. Dennoch bleibt die Konzentration dieses Metaboliten niedrig.

#### Methotrexat

Es wurde berichtet, dass sich bei gleichzeitiger Anwendung von Levetiracetam und Methotrexat die Methotrexat-Clearance verringert. Dies führt zu einer Erhöhung/Verlängerung der Methotrexatkonzentration im Blut bis hin zu potentiell toxischen Konzentrationen. Die Serumkonzentration von Methotrexat und Levetiracetam sollte bei Patienten, die gleichzeitig mit diesen beiden Arzneimitteln behandelt werden, sorgfältig überwacht werden.

#### Orale Kontrazeptiva und andere pharmakokinetische Wechselwirkungen

Eine tägliche Dosis von 1 000 mg Levetiracetam beeinflusste die Pharmakokinetik von oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel) nicht; die endokrinen Parameter (luteinisierendes Hormon und Progesteron) wurden nicht verändert. Eine tägliche Einnahme von 2 000 mg Levetiracetam hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin und Warfarin; die Prothrombinzeit wurde nicht verändert. Ebenso hatte die gleichzeitige Anwendung von Digoxin, oralen Kontrazeptiva oder Warfarin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Levetiracetam.

## Alkohol

Daten über eine mögliche Wechselwirkung von Levetiracetam mit Alkohol liegen nicht vor.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine fachärztliche Beratung erhalten. Bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollte die Notwendigkeit der Behandlung mit Levetiracetam neu überprüft werden. Wie bei allen Antiepileptika muss ein plötzliches Absetzen von Levetiracetam vermieden werden, da es zu Rebound-Anfällen mit ernsthaften Folgen für die Frau und das ungeborene Kind führen kann. Soweit möglich, ist eine Monotherapie zu bevorzugen, da bei einer Therapie mit mehreren Antiepileptika das Risiko für angeborene Fehlbildungen in Abhängigkeit von den verwendeten Antiepileptika erhöht sein kann.

### Schwangerschaft

Die umfangreichen, seit der Markteinführung erhobenen Daten von Frauen, die eine Levetiracetam-Monotherapie während der Schwangerschaft erhalten hatten (über 1 800 Frauen, von denen mehr als 1 500 Levetiracetam im ersten Trimenon erhielten), weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für erhebliche angeborene Fehlbildungen hin. Zur neurologischen Entwicklung der Kinder, die einer Keppra-Monotherapie *in utero* ausgesetzt waren, ist die Datenlage begrenzt. Die aktuell vorliegenden epidemiologischen Studien (mit Daten von etwa 100 Kindern) weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen oder -verzögerungen hin.

Levetiracetam kann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn dies nach sorgfältiger Abwägung für klinisch erforderlich erachtet wird. Es wird in diesem Fall empfohlen, die Behandlung mit der geringstmöglichen wirksamen Dosis durchzuführen.

Physiologische Veränderungen während der Schwangerschaft können die Levetiracetam-Konzentration beeinflussen. Eine Abnahme der Levetiracetam-Plasma-Konzentration wurde während der Schwangerschaft beobachtet. Diese Abnahme ist deutlich ausgeprägter im dritten Trimenon (bis zu 60 % der Anfangskonzentration vor Schwangerschaftsbeginn). Eine angemessene klinische Betreuung von Schwangeren, die mit Levetiracetam behandelt werden, sollte sichergestellt sein.

### Stillzeit

Levetiracetam wird in die Muttermilch ausgeschieden. Daher wird das Stillen nicht empfohlen. Sollte jedoch eine Behandlung mit Levetiracetam während der Stillzeit erforderlich sein, müssen Nutzen und Risiko einer Behandlung, unter Berücksichtigung der Bedeutung des Stillens für den Säugling, gegeneinander abgewogen werden.

### Fertilität

In tierexperimentellen Studien konnte kein Einfluss auf die Fertilität festgestellt werden (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine klinischen Daten vor. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Levetiracetam hat geringe bis mäßige Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund einer möglichen individuell unterschiedlichen Empfindlichkeit können bei einigen Patienten insbesondere zu Behandlungsbeginn oder nach einer Dosissteigerung Somnolenz oder andere zentralnervöse Störungen auftreten. Deshalb ist bei Tätigkeiten, die ein hohes Maß an Aufmerksamkeit erfordern, wie z. B. beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen, Vorsicht geboten. Patienten sollte geraten werden, kein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, bis sich herausgestellt hat, dass ihre Fähigkeit zur Durchführung solcher Aktivitäten nicht beeinträchtigt ist.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Nasopharyngitis, Somnolenz, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Schwindel. Das folgende Nebenwirkungsprofil basiert auf der Analyse zusammengefasster placebokontrollierter klinischer Studien aller untersuchten Indikationen mit insgesamt 3416 Patienten, die mit Levetiracetam behandelt wurden. Diese Daten wurden mit Daten aus entsprechenden offenen Verlängerungsstudien sowie Erfahrungen aus der Anwendung von Levetiracetam seit der Markteinführung ergänzt. Das Unbedenklichkeitsprofil von Levetiracetam ist im Allgemeinen in den verschiedenen Altersgruppen (Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche) und unterschiedlichen zugelassenen Epilepsieindikationen ähnlich. Da Keppra nur begrenzt intravenös angewendet wird und die oralen Darreichungsformen mit der intravenösen Darreichungsform bioäquivalent sind, wird für das Nebenwirkungsprofil der intravenösen Darreichungsform von Keppra das Nebenwirkungsprofil der oralen Darreichungsformen herangezogen.

### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen, die aus klinischen Studien (Erwachsene, Jugendliche, Kinder und Säuglinge ab 1 Monat) sowie aus der Zeit seit der Markteinführung berichtet wurden, nach Organklassen und Häufigkeit geordnet aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach absteigender Schwere geordnet aufgeführt und ihre Häufigkeitsangaben werden wie folgt definiert: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) und sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ).

<u>MedDRA Systemorganklasse</u>	<u>Häufigkeitsangaben</u>				<u>Sehr selten</u>
	<u>Sehr häufig</u>	<u>Häufig</u>	<u>Gelegentlich</u>	<u>Selten</u>	
<u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u>	Nasopharyngitis			Infektion	
<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u>			Thrombozytopenie, Leukopenie	Panzytopenie, Neutropenie, Agranulozytose	
<u>Erkrankungen des Immunsystems</u>				Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Überempfindlichkeit (einschließlich Angioödem und Anaphylaxie)	
<u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u>		Anorexie	Gewichtsverlust, Gewichtszunahme	Hyponatriämie	

<u>MedDRA</u> <u>Systemorganklasse</u>	<u>Häufigkeitsangaben</u>				
	<u>Sehr häufig</u>	<u>Häufig</u>	<u>Gelegentlich</u>	<u>Selten</u>	<u>Sehr selten</u>
<u>Psychiatrische</u> <u>Erkrankungen</u>		Depression, Feindseligkeit / Aggression, Angst, Insomnie, Nervosität / Reizbarkeit	Suizidversuch, suizidale Gedanken, psychotische Störungen, anormales Verhalten, Halluzination, Wut, Konfusion, Panikattacke, emotionale Labilität / Stimmungsschwankungen, Agitiertheit	Suizid, Persönlichkeitsstörungen, anormales Denken, Delirium	Zwangs- störung**
<u>Erkrankungen des</u> <u>Nervensystems</u>	Somnolenz, Kopfschmerzen	Konvulsion, Gleichgewichtsstörungen, Schwindel, Lethargie, Tremor	Amnesie, Beeinträchtigung des Gedächtnisses, Koordinationsstörungen / Ataxie, Parästhesie, Aufmerksamkeitsstörungen	Choreoathetose, Dyskinesie, Hyperkinesie, Gangstörungen, Enzephalopathie, Verschlechterung von Anfällen, malignes neuroleptisches Syndrom*	
<u>Augenerkrankungen</u>			Diplopie, verschwommenes Sehen		
<u>Erkrankungen des</u> <u>Ohrs und des</u> <u>Labyrinths</u>		Drehschwindel			
<u>Herzkrankungen</u>				verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm	
<u>Erkrankungen der</u> <u>Atemwege, des</u> <u>Brustraums und</u> <u>Mediastinums</u>		Husten			
<u>Erkrankungen des</u> <u>Gastrointestinaltrakts</u>		Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Erbrechen, Nausea		Pankreatitis	
<u>Leber- und</u> <u>Gallenerkrankungen</u>			anormaler Leberfunktionstest	Leberversagen, Hepatitis	
<u>Erkrankungen der</u> <u>Nieren und</u> <u>Harnwege</u>				Akute Nierenschädigung	

<u>MedDRA Systemorganklasse</u>	<u>Häufigkeitsangaben</u>				
	<u>Sehr häufig</u>	<u>Häufig</u>	<u>Gelegentlich</u>	<u>Selten</u>	<u>Sehr selten</u>
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</u>		Rash	Alopezie, Ekzem, Juckreiz	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme	
<u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</u>			Muskelschwäche, Myalgie	Rhabdomyolyse, erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut*	
<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</u>		Asthenie/ Müdigkeit			
<u>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</u>			Verletzung		

\* Prävalenz erheblich höher in japanischen Patienten verglichen mit nicht japanischen Patienten.

\*\* Im Rahmen der Überwachung nach Markteinführung wurden bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Zwangsstörungen oder psychiatrischen Erkrankungen sehr seltene Fälle einer Entwicklung von Zwangsstörungen beobachtet.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Das Risiko einer Anorexie ist höher, wenn Levetiracetam zusammen mit Topiramamat verabreicht wird. In mehreren Fällen von Haarausfall wurde nach dem Absetzen von Levetiracetam eine Besserung beobachtet.

Bei einigen Fällen einer Panzytopenie wurde eine Knochenmarksdepression festgestellt.

Fälle einer Enzephalopathie traten im Allgemeinen zu Beginn der Behandlung (wenige Tage bis zu einigen Monaten) auf und waren nach dem Absetzen der Behandlung reversibel.

#### Kinder und Jugendliche

In placebokontrollierten und offenen Verlängerungsstudien wurden 190 Patienten im Alter von 1 Monat bis unter 4 Jahren mit Levetiracetam behandelt. Sechzig dieser Patienten wurden in placebokontrollierten Studien mit Levetiracetam behandelt. In placebokontrollierten und offenen Verlängerungsstudien wurden 645 Patienten im Alter von 4 bis 16 Jahren mit Levetiracetam behandelt. 233 dieser Patienten wurden in placebokontrollierten Studien mit Levetiracetam behandelt. Die Daten beider pädiatrischer Altersgruppen wurden mit Daten aus der Anwendung von Levetiracetam seit der Markteinführung ergänzt.

Zusätzlich wurden in einer Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung 101 Kleinkinder unter 12 Monaten behandelt. Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken zu Levetiracetam für Kinder unter 12 Monaten mit Epilepsie identifiziert.

Das Nebenwirkungsprofil von Levetiracetam ist im Allgemeinen in den verschiedenen Altersgruppen und zugelassenen Epilepsieindikationen ähnlich. Ergebnisse zur Sicherheit aus placebokontrollierten klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen stimmten mit denen Erwachsener überein, mit Ausnahme von Nebenwirkungen, die das Verhalten und die Psyche betreffen. Diese traten häufiger bei

Kindern als bei Erwachsenen auf. Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 16 Jahren traten Erbrechen (sehr häufig, 11,2 %), Agitiertheit (häufig, 3,4 %), Stimmungsschwankungen (häufig, 2,1 %), emotionale Labilität (häufig, 1,7 %), Aggression (häufig, 8,2 %), anormales Verhalten (häufig, 5,6 %) und Lethargie (häufig, 3,9 %) häufiger als in anderen Altersgruppen oder im gesamten Nebenwirkungsprofil auf. Bei Säuglingen und Kindern im Alter von 1 Monat bis unter 4 Jahren traten Reizbarkeit (sehr häufig, 11,7 %) und Koordinationsstörungen (häufig, 3,3 %) häufiger als in anderen Altersgruppen oder im gesamten Nebenwirkungsprofil auf.

In einer doppelblinden, placebokontrollierten pädiatrischen Studie zur Sicherheit, die auf „Nicht-Unterlegenheit“ prüfte, wurde bestimmt, welche kognitiven und neuropsychologischen Effekte Levetiracetam auf Kinder im Alter von 4 bis 16 Jahren, die an partiellen Anfällen leiden, hat. Keppra war im Vergleich zu Placebo gleichwertig in Bezug auf die Differenz zu den Ausgangswerten des „Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite score“ in der „per-protocol“ Patientenpopulation. Die Ergebnisse, die sich auf das Verhalten und die Gefühlslage bezogen, deuten darauf hin, dass sich aggressives Verhalten bei den mit Levetiracetam behandelten Patienten verschlechterte. Dieses Ergebnis wurde unter standardisierten Bedingungen und unter Verwendung einer validierten Messskala ermittelt (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Allerdings zeigten Studienteilnehmer, die Levetiracetam während der offenen Langzeit-Nachbeobachtungsstudie einnahmen, im Durchschnitt keine Verschlechterung des Verhaltens und der Gefühlslage; insbesondere die Ergebnisse für aggressives Verhalten waren nicht schlechter als die Ausgangswerte.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

### Symptome

Bei Überdosierung von Keppra wurde Somnolenz, Agitiertheit, Aggression, herabgesetztes Bewusstsein, Atemdepression und Koma beobachtet.

### Behandlung einer Überdosierung

Ein spezifisches Antidot für Levetiracetam ist nicht bekannt. Die Behandlung einer Überdosierung erfolgt symptomatisch und kann eine Hämodialyse einschließen. Die Extraktionsrate bei Dialyse beträgt für Levetiracetam 60 % und für den primären Metaboliten 74 %.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX14.

Der Wirkstoff Levetiracetam ist ein Pyrrolidon-Derivat (*S*-Enantiomer des  $\alpha$ -Ethyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid) und chemisch nicht mit bekannten Antiepileptika verwandt.

### Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Levetiracetam muss noch vollständig aufgeklärt werden. *In-vitro*- und *In-vivo*-Experimente deuten darauf hin, dass Levetiracetam grundlegende Zellfunktionen und die normale Neurotransmission nicht verändert.

*In-vitro*-Studien zeigen, dass Levetiracetam die intraneuronalen  $\text{Ca}^{2+}$ -Spiegel beeinflusst, indem der durch N-Typ-Kanäle vermittelte  $\text{Ca}^{2+}$ -Strom partiell inhibiert sowie die Freisetzung von  $\text{Ca}^{2+}$  aus intraneuronalen Speichern vermindert wird. Weiterhin kehrt es partiell die Reduktion der GABA- und Glycin-gesteuerten Ströme um, die durch Zink und  $\beta$ -Carboline induziert wird. Darüber hinaus wurde in *In-vitro*-Studien gezeigt, dass Levetiracetam an eine spezifische Stelle im Hirngewebe von Nagern bindet. Bei dieser Bindungsstelle handelt es sich um das synaptische Vesikelprotein 2A, von dem angenommen wird, dass es an der Vesikelfusion und der Exozytose von Neurotransmittern beteiligt ist. Levetiracetam und verwandte Analoga weisen bei der Bindungsaffinität zum synaptischen Vesikelprotein 2A eine Rangfolge auf, die im audiogenen Epilepsie-Modell an der Maus mit der Potenz ihres antikonvulsiven Schutzes korreliert ist. Dieser Befund weist darauf hin, dass die Interaktion zwischen Levetiracetam und dem synaptischen Vesikelprotein 2A zu dem antiepileptischen Wirkmechanismus des Arzneimittels beizutragen scheint.

### Pharmakodynamische Wirkungen

Levetiracetam gewährt in einer Vielzahl von Tiermodellen für partielle und primär generalisierte Anfälle einen Anfallsschutz, ohne einen prokonvulsiven Effekt zu haben. Der primäre Metabolit ist inaktiv.

Das breite pharmakologische Profil von Levetiracetam wurde durch die Aktivität sowohl bei partiellen als auch bei generalisierten Epilepsien (epileptiforme Entladung / photoparoxysmale Response) beim Menschen bestätigt.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

*Zusatzbehandlung partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie*

Bei Erwachsenen wurde die Wirksamkeit von Levetiracetam in 3 doppelblinden, placebokontrollierten Studien mit 1 000 mg, 2 000 mg oder 3 000 mg/Tag, aufgeteilt auf 2 Einzeldosen, und einer Behandlungsdauer von bis zu 18 Wochen nachgewiesen. In einer zusammenfassenden Analyse betrug der prozentuale Anteil der Patienten, bei dem auf stabiler Dosis (12/14 Wochen) eine Anfallsfrequenzreduktion partieller Anfälle pro Woche von 50 % oder mehr im Vergleich zur Baseline erzielt wurde, 27,7 % bei Patienten mit 1 000 mg, 31,6 % bei Patienten mit 2 000 mg bzw. 41,3 % bei Patienten mit 3 000 mg Levetiracetam und 12,6 % bei Patienten, die Placebo erhielten.

### Kinder und Jugendliche

Bei Kindern (4 bis 16 Jahre) wurde die Wirksamkeit von Levetiracetam in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit 198 Patienten und einer Behandlungsdauer von 14 Wochen nachgewiesen. In dieser Studie erhielten die Patienten Levetiracetam in einer festen Dosierung von 60 mg/kg/Tag (aufgeteilt auf 2 Einzeldosen).

Bei 44,6 % der mit Levetiracetam und 19,6 % der mit Placebo behandelten Patienten war die Häufigkeit der partiellen Anfälle pro Woche im Vergleich zur Baseline um 50 % oder mehr reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 11,4 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 7,2 % für mindestens 1 Jahr anfallsfrei.

35 Kleinkinder unter 1 Jahr mit partiellen Anfällen wurden im Rahmen placebokontrollierter klinischer Studien behandelt. Hiervon waren nur 13 jünger als 6 Monate.

*Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Patienten ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie*

Die Wirksamkeit von Levetiracetam als Monotherapie wurde in einer Nicht-Unterlegenheits-Studie im Vergleich zu kontrolliert freigesetztem Carbamazepin (controlled release, CR) in einem doppelblinden Parallelgruppen-Design bei 576 Patienten ab 16 Jahren mit neu oder kürzlich diagnostizierter Epilepsie nachgewiesen. Die Patienten mussten entweder nicht-provozierte partielle Anfälle oder generalisierte tonisch-klonische Anfälle aufweisen. Die Patienten wurden auf 400 – 1 200 mg



Carbamazepin CR/Tag oder auf 1 000 – 3 000 mg Levetiracetam/Tag randomisiert. Die Dauer der Behandlung betrug je nach Ansprechen bis zu 121 Wochen.

Bei 73,0 % der mit Levetiracetam und 72,8 % der mit Carbamazepin CR behandelten Patienten wurde Anfallsfreiheit von 6 Monaten erreicht; der berechnete absolute Unterschied zwischen den Behandlungen betrug 0,2 % (95 % KI: -7,8; 8,2). Mehr als die Hälfte der Patienten blieb für 12 Monate anfallsfrei (56,6 % der mit Levetiracetam bzw. 58,5 % der mit Carbamazepin CR behandelten Patienten).

In einer Studie, die die Anwendung in der klinischen Praxis widerspiegelte, konnte bei einer begrenzten Anzahl von Patienten, die auf eine Zusatztherapie mit Levetiracetam ansprachen, die antiepileptische Komedikation abgesetzt werden (36 von 69 erwachsenen Patienten).

#### *Zusatzbehandlung myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit juveniler myoklonischer Epilepsie*

Die Wirksamkeit von Levetiracetam wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit einer Dauer von 16 Wochen bei Patienten ab 12 Jahren, die an verschiedenen Syndromen idiopathischer generalisierter Epilepsie mit myoklonischen Anfällen litten, nachgewiesen. Die Mehrzahl der Patienten hatte juvenile myoklonische Epilepsie.

In dieser Studie betrug die Levetiracetam-Dosis 3 000 mg/Tag, die auf 2 Einzeldosen aufgeteilt wurde. Bei 58,3 % der mit Levetiracetam und 23,3 % der mit Placebo behandelten Patienten wurden die Tage mit myoklonischen Anfällen pro Woche um mindestens 50 % reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 28,6 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 21,0 % der Patienten für mindestens 1 Jahr frei von myoklonischen Anfällen.

#### *Zusatzbehandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie*

Die Wirksamkeit von Levetiracetam wurde in einer 24-wöchigen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie nachgewiesen, die Erwachsene, Jugendliche und eine begrenzte Anzahl von Kindern einschloss, die an verschiedenen Syndromen idiopathischer generalisierter Epilepsie mit primär generalisierten tonisch-klonischen (PGTC) Anfällen (juvenile myoklonische Epilepsie, juvenile Absencen-Epilepsie, Absencen-Epilepsie des Kindesalters oder Epilepsie mit Aufwach-Grand-Mal) litten. In dieser Studie betrug die Levetiracetam-Dosis für Erwachsene und Jugendliche 3 000 mg/Tag und für Kinder 60 mg/kg/Tag, jeweils aufgeteilt auf 2 Einzeldosen.

Bei 72,2 % der mit Levetiracetam und 45,2 % der mit Placebo behandelten Patienten wurde die Häufigkeit der PGTC-Anfälle pro Woche um 50 % oder mehr reduziert. Bei fortgesetzter Langzeitbehandlung waren 47,4 % der Patienten für mindestens 6 Monate und 31,5 % der Patienten für mindestens 1 Jahr frei von tonisch-klonischen Anfällen.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Das pharmakokinetische Profil wurde nach oraler Anwendung erstellt. Eine Einzeldosis von 1 500 mg Levetiracetam verdünnt in 100 ml eines kompatiblen Verdünnungsmittels, über 15 Minuten intravenös infundiert, ist bioäquivalent mit der oralen Einnahme von 1 500 mg Levetiracetam, gegeben als 3 Tabletten à 500 mg.

Die intravenöse Anwendung von Dosen bis zu 4 000 mg, verdünnt in 100 ml einer 0,9%igen Natriumchloridlösung, die über 15 Minuten infundiert wurden, und von Dosen bis zu 2 500 mg, verdünnt in 100 ml einer 0,9%igen Natriumchloridlösung, die über 5 Minuten infundiert wurden, wurde untersucht. Das pharmakokinetische Profil und das Sicherheitsprofil ergaben keine Hinweise auf Sicherheitsbedenken.

Levetiracetam ist eine sehr gut lösliche und membrangängige Substanz. Das pharmakokinetische Profil ist dosislinear bei geringer intra- und interindividueller Variabilität. Die Clearance verändert sich nach wiederholter Anwendung nicht. Das zeitunabhängige pharmakokinetische Profil von

Levetiracetam wurde auch nach zweimal täglicher intravenöser Infusion von 1 500 mg über 4 Tage bestätigt.

Es gibt keinen Hinweis auf relevante geschlechts- oder rassenspezifische Unterschiede oder zirkadiane Schwankungen. Das pharmakokinetische Profil bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Epilepsie ist vergleichbar.

### Erwachsene und Jugendliche

#### Verteilung

Die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ), die nach intravenöser Einzeldosis von 1 500 mg, infundiert über 15 Minuten, bei 17 Probanden beobachtet wurde, betrug  $51 \pm 19 \mu\text{g/ml}$  (arithmetisches Mittel  $\pm$  Standardabweichung).

Zur Verteilung von Levetiracetam im menschlichen Gewebe liegen keine Daten vor.

Weder Levetiracetam noch sein primärer Metabolit werden signifikant an Plasmaproteine gebunden (< 10 %).

Das Verteilungsvolumen von Levetiracetam beträgt annähernd 0,5 bis 0,7 l/kg, ein Wert, der nahe am Volumen des Gesamtkörperwassers liegt.

#### Biotransformation

Im Menschen wird Levetiracetam nicht extensiv metabolisiert. Der Hauptmetabolisierungsweg ist die enzymatische Hydrolyse der Acetamidgruppe von Levetiracetam (24 % der Dosis). Bei der Bildung des primären Metaboliten, ucb L057, sind keine Isoformen des Cytochrom P<sub>450</sub>-Systems der Leber beteiligt. Die Hydrolyse der Acetamidgruppe erfolgt in vielen verschiedenen Geweben einschließlich der zellulären Blutbestandteile. Der Metabolit ucb L057 ist pharmakologisch inaktiv.

Weiterhin wurden zwei Nebenmetaboliten identifiziert. Der eine entsteht durch Hydroxylierung des Pyrrolidonrings (1,6 % der Dosis), der andere durch Öffnung des Pyrrolidonrings (0,9 % der Dosis). Weitere, nicht-identifizierte Abbauprodukte haben einen Anteil von lediglich 0,6 % der Dosis.

Weder für Levetiracetam noch für seinen primären Metaboliten wurde *in vivo* eine Umwandlung der Enantiomere ineinander festgestellt.

*In vitro* hemmt Levetiracetam sowie sein primärer Metabolit weder die wichtigsten menschlichen Cytochrom P<sub>450</sub>-Isoformen der Leber (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 1A2) noch die Glucuronyltransferase (UGT1A1 und UGT1A6) oder die Aktivität der Epoxidhydroxylase. Weiterhin beeinflusst Levetiracetam nicht die *In-vitro*-Glucuronidierung von Valproinsäure.

In Kulturen menschlicher Hepatozyten hatte Levetiracetam eine geringe oder keine Wirkung auf CYP1A2, SULT1E1 oder UGT1A1. Levetiracetam verursachte eine leichte Induktion von CYP2B6 und CYP3A4. Die *In-vitro*-Daten und die *In-vivo*-Interaktionsdaten nach oral verabreichten Kontrazeptiva, Digoxin und Warfarin zeigen, dass *in vivo* keine signifikante Enzyminduktion zu erwarten ist. Deshalb sind Wechselwirkungen zwischen Keppra und anderen Arzneimitteln oder umgekehrt unwahrscheinlich.

#### Elimination

Die Plasmahalbwertszeit bei Erwachsenen beträgt  $7 \pm 1$  Stunden und wird weder durch die Dosis noch durch die Applikationsart oder wiederholte Verabreichung beeinflusst. Die mittlere Gesamtkörperclearance beträgt  $0,96 \text{ ml/min/kg}$ .

Die Ausscheidung erfolgt mit ca. 95 % der Dosis hauptsächlich über den Urin (annähernd 93 % der Dosis werden innerhalb von 48 Stunden ausgeschieden). Lediglich 0,3 % der Dosis werden mit den Faeces ausgeschieden.

Die kumulierte renale Ausscheidung von Levetiracetam und seinem primären Metaboliten innerhalb der ersten 48 Stunden liegt bei 66 % bzw. 24 % der verabreichten Dosis.

Die renale Clearance von Levetiracetam und ucb L057 beträgt 0,6 bzw. 4,2 ml/min/kg. Diese Werte deuten darauf hin, dass Levetiracetam über glomeruläre Filtration mit anschließender tubulärer Rückresorption ausgeschieden wird, während der primäre Metabolit glomerulär filtriert und zusätzlich noch aktiv tubulär sezerniert wird. Die Elimination von Levetiracetam korreliert mit der Kreatinin-Clearance.

### Ältere Patienten

Die Halbwertszeit von Levetiracetam verlängert sich bei älteren Patienten um etwa 40 % (10 bis 11 Stunden). Dies hängt mit der verminderten Nierenfunktion in dieser Personengruppe zusammen (siehe Abschnitt 4.2).

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Gesamtkörperclearance von Levetiracetam und seinem primären Metaboliten korreliert mit der Kreatinin-Clearance. Es wird daher empfohlen, die tägliche Erhaltungsdosis von Keppra entsprechend der Kreatinin-Clearance bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei anurischen erwachsenen Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium beträgt die Halbwertszeit ca. 25 Stunden zwischen zwei Dialysezugängen bzw. 3,1 Stunden während einer Dialyse.

Während einer typischen, 4-stündigen Dialyse werden 51 % der Levetiracetam-Dosis aus dem Plasma entfernt.

### Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion ist die Clearance von Levetiracetam nur unwesentlich verändert. Dagegen ist bei den meisten Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung aufgrund einer gleichzeitig vorliegenden Beeinträchtigung der Nierenfunktion die Clearance von Levetiracetam um mehr als 50 % herabgesetzt (siehe Abschnitt 4.2).

### Kinder und Jugendliche

#### *Kinder (4 bis 12 Jahre)*

Bei pädiatrischen Patienten wurde die Pharmakokinetik nach intravenöser Anwendung nicht untersucht. Basierend auf den pharmakokinetischen Charakteristika von Levetiracetam, der Pharmakokinetik bei Erwachsenen nach intravenöser Anwendung und der Pharmakokinetik bei Kindern nach oraler Anwendung wird jedoch erwartet, dass bei Kindern im Alter von 4 bis 12 Jahren die Levetiracetam-Exposition (AUC) nach intravenöser und oraler Anwendung vergleichbar ist.

Nach oraler Anwendung einer Einzeldosis von 20 mg/kg bei Kindern mit Epilepsie (6 bis 12 Jahre) beträgt die Halbwertszeit von Levetiracetam 6,0 Stunden. Die Gesamtkörperclearance ist um etwa 30 % höher als bei erwachsenen Epilepsiepatienten.

Nach wiederholter oraler Anwendung (20 mg bis 60 mg/kg/Tag) bei Kindern mit Epilepsie (4 bis 12 Jahre) wurde Levetiracetam schnell resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen wurden 0,5 bis 1,0 Stunde nach der Dosisgabe beobachtet. Bezüglich der maximalen Plasmakonzentrationen und der AUC-Werte (Fläche unter der Kurve) wurden lineare und dosis-proportionale Anstiege beobachtet. Die Eliminationshalbwertszeit betrug etwa 5 Stunden. Die scheinbare Körperclearance betrug 1,1 ml/min/kg.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten kein besonderes Risiko für den Menschen erkennen.

Nebenwirkungen, die bei Ratten und in geringerem Ausmaß auch bei Mäusen nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auftraten, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, jedoch als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, waren Leberveränderungen, die auf eine adaptive Reaktion hinweisen wie z. B. erhöhtes Lebergewicht, zentrolobuläre Hypertrophie, Fettinfiltration und erhöhte Leberenzyme im Plasma.

Bei einer Dosis von bis zu 1 800 mg/kg/Tag (6-fache MRHD basierend auf einer Exposition in mg/m<sup>2</sup>) wurde bei Ratten weder in der Eltern- noch in der F1-Generation eine Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fertilität oder des Fortpflanzungsverhaltens beobachtet.

Zwei embryofetale Entwicklungsstudien (EFD) in Ratten wurden mit Dosen von 400, 1 200 und 3 600 mg/kg/Tag durchgeführt. Nur in einer der beiden EFD Studien zeigte sich bei der höchsten Dosis von 3 600 mg/kg/Tag, eine leichte Verringerung des Gewichts der Feten verbunden mit einem marginalen Anstieg von Skelettveränderungen bzw. geringfügigen Anomalien. Es wurde kein Einfluss auf die Embryosterblichkeit und keine erhöhte Missbildungsrate beobachtet. Der NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) lag für schwangere weibliche Ratten bei 3 600 mg/kg/Tag (12-fache MRHD auf Basis von mg/m<sup>2</sup>) und für die Feten bei 1 200 mg/kg/Tag.

Vier embryofetale Entwicklungsstudien wurden in Kaninchen mit Dosen von 200, 600, 800, 1 200 und 1 800 mg/kg/Tag durchgeführt. Bei einer Dosis von 1 800 mg/kg/Tag wurde eine deutliche maternale Toxizität beobachtet und ein verringertes Gewicht der Feten, das mit einer Zunahme von kardiovaskulären und skelettalen Anomalien assoziiert war. Der NOAEL lag bei Muttertieren unter 200 mg/kg/Tag und bei 200 mg/kg/Tag bei den Feten (entspricht der MRHD auf Basis von mg/m<sup>2</sup>). Eine peri- und postnatale Entwicklungsstudie wurde in Ratten durchgeführt, denen Levetiracetam in Dosen von 70, 350 und 1 800 mg/kg/Tag verabreicht wurde. Der NOAEL der Muttertiere (F0) und der direkten Nachkommen (F1) lag bei  $\geq 1\ 800$  mg/kg/Tag bezogen auf die Überlebensrate, das Wachstum und die Entwicklung bis zum Zeitpunkt des Entwöhnens (6-fache MRHD auf Basis von mg/m<sup>2</sup>).

Neonatale und juvenile tierexperimentelle Studien bei Ratten und Hunden zeigten, dass bei keinem der Standardendpunkte bezüglich Entwicklung und Reife unerwünschte Effekte bei Dosen bis zu 1 800 mg/kg/Tag beobachtet wurden (6 bis 17-fache MRHD auf Basis von mg/m<sup>2</sup>).

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumacetat  
Essigsäure 99 %  
Natriumchlorid  
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort nach der Verdünnung verwendet werden. Sofern die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird,

ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung der gebrauchsfertigen Zubereitung verantwortlich. Sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden hat, ist die gebrauchsfertige Zubereitung nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C aufzubewahren.

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Lagerungsbedingungen für das verdünnte Arzneimittel siehe Abschnitt 6.3.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml Durchstechflasche aus Glas (Typ I) verschlossen durch einen unbeschichteten grauen Brombutyl-Gummistopfen und mit einer Siegelkappe zum Abreißen aus Aluminium/Polypropylen. Eine Faltschachtel enthält 10 Durchstechflaschen.

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die zum Erreichen einer auf zwei Einzeldosen aufgeteilten Gesamttagesdosis von 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg bzw. 3 000 mg empfohlene Herstellung und Anwendung von Keppra Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5. Herstellung und Anwendung von Keppra Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Dosis	Entnahme-Volumen	Volumen des Verdünnungsmittels	Infusionsdauer	Häufigkeit der Anwendung	Gesamttagessdosis
250 mg	2,5 ml (eine halbe 5-ml-Durchstechflasche)	100 ml	15 Minuten	Zweimal täglich	500 mg/Tag
500 mg	5 ml (eine 5-ml-Durchstechflasche)	100 ml	15 Minuten	Zweimal täglich	1 000 mg/Tag
1 000 mg	10 ml (zwei 5-ml-Durchstechflaschen)	100 ml	15 Minuten	Zweimal täglich	2 000 mg/Tag
1 500 mg	15 ml (drei 5-ml-Durchstechflaschen)	100 ml	15 Minuten	Zweimal täglich	3 000 mg/Tag

Dieses Arzneimittel ist nur zur Einmalentnahme bestimmt, nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Nach Mischen mit den nachfolgend aufgeführten Verdünnungsmitteln ist Keppra Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung bei Aufbewahrung in PVC-Beuteln und unter kontrollierter Raumtemperatur (15-25 °C) über mindestens 24 Stunden physikalisch kompatibel und chemisch stabil.

Verdünnungsmittel:

- Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %)-Injektionslösung
- Ringer-Lactat-Injektionslösung
- Glucose 50 mg/ml (5 %)-Injektionslösung

Bei Anwesenheit von Partikeln oder Verfärbung darf das Arzneimittel nicht verwendet werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brüssel  
Belgien

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/00/146/033

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. September 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. August 2015

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

### Filmtabletten

UCB Pharma S.A. Chemin du Foriest B-1420 Braine-l'Alleud Belgien	oder	Aesica Pharmaceuticals S.r.l. Via Praglia 15 I-10044 Pianezza Italien
---	------	--

### Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

UCB Pharma S.A. Chemin du Foriest B-1420 Braine-l'Alleud Belgien	oder	Aesica Pharmaceuticals S.r.l. Via Praglia 15 I-10044 Pianezza Italien
---	------	--

### Lösung zum Einnehmen

NextPharma SAS 17, Route de Meulan F-78520 Limay Frankreich	oder	UCB Pharma S.A. Chemin du Foriest B-1420 Braine-l'Alleud Belgien
--	------	---

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

## B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

## C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

## D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagementplan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;



- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Packung zu 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x 1)

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kepra 250 mg Filmtabletten  
Levetiracetam

### 2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 250 mg Levetiracetam.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

20 Filmtabletten  
30 Filmtabletten  
50 Filmtabletten  
60 Filmtabletten  
100 Filmtabletten  
100 x 1 Filmtablette

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brüssel  
BELGIEN

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/00/146/001 20 Tabletten  
EU/1/00/146/002 30 Tabletten  
EU/1/00/146/003 50 Tabletten  
EU/1/00/146/004 60 Tabletten  
EU/1/00/146/005 100 Tabletten  
EU/1/00/146/034 100 x 1 Tablette

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

keppra 250 mg  
Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt. 100 x 1 Tablette

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**Packung zu 200 (2 x 100) mit Blue Box**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Kepra 250 mg Filmtabletten  
Levetiracetam

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Filmtablette enthält 250 mg Levetiracetam.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Bündelpackung: 200 (2 Packungen mit 100)  
Filmtabletten

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

### **10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brüssel  
BELGIEN

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

*EU/1/00/146/029 200 Tabletten (2 Packungen mit 100)*

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

keppra 250 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

*2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.*

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**Teilpackung mit 100 Tabletten einer Faltschachtel zu 200 (2 x 100) Tabletten ohne Blue Box**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Kepra 250 mg Filmtabletten  
Levetiracetam

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Filmtablette enthält 250 mg Levetiracetam.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

100 Filmtabletten  
Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

### **10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**



**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brüssel  
BELGIEN

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

keppra 250 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

Nicht zutreffend

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

Nicht zutreffend

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**Aluminium/PVC-Blisterpackung**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Kepra 250 mg Filmtabletten  
Levetiracetam

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

UCB Logo.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**Packung zu 10, 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x 1), 120**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Kepra 500 mg Filmtabletten  
Levetiracetam

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Filmtablette enthält 500 mg Levetiracetam.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

10 Filmtabletten  
20 Filmtabletten  
30 Filmtabletten  
50 Filmtabletten  
60 Filmtabletten  
100 Filmtabletten  
100 x 1 Filmtablette  
120 Filmtabletten

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brüssel  
BELGIEN

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/00/146/006 10 Tabletten  
EU/1/00/146/007 20 Tabletten  
EU/1/00/146/008 30 Tabletten  
EU/1/00/146/009 50 Tabletten  
EU/1/00/146/010 60 Tabletten  
EU/1/00/146/011 100 Tabletten  
EU/1/00/146/012 120 Tabletten  
EU/1/00/146/035 100 x 1 Tablette

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

keppra 500 mg  
Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt. 100 x 1 Tablette

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Packung zu 200 (2 x 100) mit Blue Box

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kepra 500 mg Filmtabletten  
Levetiracetam

### 2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 500 mg Levetiracetam.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Bündelpackung: 200 (2 Packungen mit 100)  
Filmtabletten

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

### 10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brüssel  
BELGIEN

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/00/146/013 200 Tabletten (2 Packungen mit 100)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

keppra 500 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**Teilpackung mit 100 Tabletten einer Faltschachtel zu 200 (2 x 100) Tabletten ohne Blue Box**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Keppra 500 mg Filmtabletten  
Levetiracetam

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Filmtablette enthält 500 mg Levetiracetam.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

100 Filmtabletten  
Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brüssel  
BELGIEN

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

keppra 500 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

Nicht zutreffend

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

Nicht zutreffend



**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**Aluminium/PVC-Blisterpackung**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Keppra 500 mg Filmtabletten  
Levetiracetam

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

UCB Logo.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Packung zu 20, 30, 50, 60, 80, 100, 100 (100 x 1)

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kepra 750 mg Filmtabletten  
Levetiracetam

### 2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 750 mg Levetiracetam.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Gelborange S, Aluminiumsalz (E 110). Packungsbeilage beachten.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

20 Filmtabletten  
30 Filmtabletten  
50 Filmtabletten  
60 Filmtabletten  
80 Filmtabletten  
100 Filmtabletten  
100 x 1 Filmtablette

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brüssel  
BELGIEN

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/00/146/014 20 Tabletten  
EU/1/00/146/015 30 Tabletten  
EU/1/00/146/016 50 Tabletten  
EU/1/00/146/017 60 Tabletten  
EU/1/00/146/018 80 Tabletten  
EU/1/00/146/019 100 Tabletten  
EU/1/00/146/036 100 x 1 Tablette

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

keppra 750 mg  
Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt. 100 x 1 Tablette

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Packung zu 200 (2 x 100) mit Blue Box

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kepra 750 mg Filmtabletten  
Levetiracetam

### 2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 750 mg Levetiracetam.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Gelborange S, Aluminiumsalz (E 110). Packungsbeilage beachten.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Bündelpackung: 200 (2 Packungen mit 100)  
Filmtabletten

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brüssel  
BELGIEN

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

*EU/1/00/146/028 200 Tabletten (2 Packungen mit 100)*

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

keppra 750 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

*2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.*

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Teilpackung mit 100 Tabletten einer Faltschachtel zu 200 (2 x 100) Tabletten ohne Blue Box

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Keppra 750 mg Filmtabletten  
Levetiracetam

### 2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 750 mg Levetiracetam.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Gelborange S, Aluminiumsalz (E 110). Packungsbeilage beachten.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

100 Filmtabletten  
Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brüssel  
BELGIEN

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

keppra 750 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

Nicht zutreffend

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

Nicht zutreffend

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**Aluminium/PVC-Blisterpackung**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Kepra 750 mg Filmtabletten  
Levetiracetam

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

UCB Logo.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**



## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Packung zu 10, 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x 1)

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kepra 1 000 mg Filmtabletten  
Levetiracetam

### 2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 1 000 mg Levetiracetam.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Filmtabletten  
20 Filmtabletten  
30 Filmtabletten  
50 Filmtabletten  
60 Filmtabletten  
100 Filmtabletten  
100 x 1 Filmtablette

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brüssel  
BELGIEN

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/00/146/020 10 Tabletten  
EU/1/00/146/021 20 Tabletten  
EU/1/00/146/022 30 Tabletten  
EU/1/00/146/023 50 Tabletten  
EU/1/00/146/024 60 Tabletten  
EU/1/00/146/025 100 Tabletten  
EU/1/00/146/037 100 x 1 Tablette

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

keppra 1 000 mg  
Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt. 100 x 1 Tablette

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Packung zu 200 (2 x 100) mit Blue Box

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kepra 1 000 mg Filmtabletten  
Levetiracetam

### 2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 1 000 mg Levetiracetam.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Bündelpackung: 200 (2 Packungen mit 100)  
Filmtabletten

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

### 10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brüssel  
BELGIEN

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/00/146/026 200 Tabletten (2 Packungen mit 100)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

keppra 1 000 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**Teilpackung mit 100 Tabletten einer Faltschachtel zu 200 (2 x 100) Tabletten ohne Blue Box**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Kepra 1 000 mg Filmtabletten  
Levetiracetam

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Filmtablette enthält 1 000 mg Levetiracetam.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

100 Filmtabletten  
Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

### **10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brüssel  
BELGIEN

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

keppra 1 000 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

Nicht zutreffend

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

Nicht zutreffend

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**Aluminium/PVC-Blisterpackung**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Kepra 1 000 mg Filmtabletten  
Levetiracetam

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

UCB Logo.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

Flasche zu 300 ml

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Keppra 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen  
Levetiracetam  
Für Erwachsene und Kinder ab 4 Jahre.

### 2. WIRKSTOFF(E)

1 ml enthält 100 mg Levetiracetam.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält E 216, E 218 und Maltitol-Lösung.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

300 ml Lösung zum Einnehmen

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.  
Verwenden Sie ausschließlich die im Umkarton enthaltene 10 ml Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis  
Nach Anbruch der Flasche nicht länger als 7 Monate verwenden.  
Geöffnet am *nur für die äußere Umhüllung*

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Originalbehältnis aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.



**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brüssel  
BELGIEN

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/00/146/027

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

keppra 100 mg/ml (*nur auf der äusseren Umhüllung*)

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

Flasche zu 150 ml

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Keppra 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen  
Levetiracetam  
Für Kinder von 6 Monaten bis unter 4 Jahren.

### 2. WIRKSTOFF(E)

1 ml enthält 100 mg Levetiracetam.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält E 216, E 218 und Maltitol-Lösung.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

150 ml Lösung zum Einnehmen

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.  
Verwenden Sie ausschließlich die im Umkarton enthaltene 3 ml Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis  
Nach Anbruch der Flasche nicht länger als 7 Monate verwenden.  
Geöffnet am *nur für die äußere Umhüllung*

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Originalbehältnis aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brüssel  
BELGIEN

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/00/146/031

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

keppra 100 mg/ml *(nur auf der äusseren Umhüllung)*

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

Flasche zu 150 ml

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Keppra 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen  
Levetiracetam  
Für Kinder ab 1 Monat bis unter 6 Monate.

### 2. WIRKSTOFF(E)

1 ml enthält 100 mg Levetiracetam.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält E 216, E 218 und Maltitol-Lösung.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

150 ml Lösung zum Einnehmen

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.  
Verwenden Sie ausschließlich die im Umkarton enthaltene 1 ml Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis  
Nach Anbruch der Flasche nicht länger als 7 Monate verwenden.  
Geöffnet am *nur für die äußere Umhüllung*

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Originalbehältnis aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brüssel  
BELGIEN

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/00/146/032

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

keppra 100 mg/ml (*nur auf der äusseren Umhüllung*)

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**Packung zu 10 Durchstechflaschen**

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kepra 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Levetiracetam

### 2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche enthält 500 mg/5 ml Levetiracetam.  
1 ml enthält 100 mg Levetiracetam.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält die sonstigen Bestandteile Natriumacetat, Essigsäure 99 %, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke. **Packungsbeilage beachten.**

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

500 mg/5 ml

10 Durchstechflaschen **Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung

Packungsbeilage beachten.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis  
Sofort nach der Verdünnung verwenden.

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brüssel  
BELGIEN

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/00/146/033 (unbeschichteter Stopfen)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

Durchstechflasche zu 5 ml

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Keppra 100 mg/ml steriles Konzentrat  
Levetiracetam  
i.v.

**2. HINWEIS ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

**3. VERFALLDATUM**

EXP  
Sofort nach der Verdünnung verwenden.

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

500 mg/5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**



## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

**Keppra 250 mg Filmtabletten**  
**Keppra 500 mg Filmtabletten**  
**Keppra 750 mg Filmtabletten**  
**Keppra 1 000 mg Filmtabletten**  
Levetiracetam

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie oder Ihr Kind mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Keppra und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Keppra beachten?
3. Wie ist Keppra einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Keppra aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Keppra und wofür wird es angewendet?

Levetiracetam ist ein Antiepileptikum (ein Arzneimittel zur Behandlung von Anfällen bei Epilepsie).

Keppra wird angewendet:

- alleine, ohne andere Arzneimittel gegen Epilepsie (Monotherapie), zur Behandlung einer bestimmten Art von Epilepsie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 16 Jahren, bei denen erstmals Epilepsie festgestellt wurde. Epilepsie ist eine Erkrankung, bei der die Patienten wiederholte Anfälle haben. Levetiracetam wird bei der Art von Epilepsie angewendet, bei der die Anfälle zunächst nur eine Seite des Gehirns betreffen, sich aber später auf größere Bereiche auf beiden Seiten des Gehirns ausweiten können (partielle Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung). Levetiracetam wurde Ihnen von Ihrem Arzt verordnet, um die Anzahl Ihrer Anfälle zu verringern.
- als Zusatzbehandlung zu anderen Arzneimitteln gegen Epilepsie bei:
  - partiellen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab einem Alter von 1 Monat.
  - myoklonischen Anfällen (kurze schockartige Zuckungen eines Muskels oder einer Muskelgruppe) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit juveniler myoklonischer Epilepsie.
  - primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (ausgeprägte Anfälle, einschließlich Bewusstlosigkeit) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (die Form von Epilepsie, die genetisch bedingt zu sein scheint).

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Keppra beachten?

**Keppra darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Levetiracetam, Pyrrolidonderivate oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Keppra einnehmen.

- Falls Sie an Nierenbeschwerden leiden: Beachten Sie in diesem Fall die Anweisungen Ihres Arztes. Er/Sie wird dann entscheiden, ob Ihre Dosis angepasst werden muss.
- Falls Sie bei Ihrem Kind eine Verlangsamung des Wachstums beobachten oder die Pubertät ungewöhnlich verläuft, benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt.
- Eine geringe Anzahl von Patienten, die mit Antiepileptika wie Keppra behandelt wurden, dachten daran, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen von Depression und/oder Suizidgedanken haben, benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt.
- Wenn Sie eine familiäre Vorgeschichte oder Krankengeschichte mit unregelmäßigem Herzschlag haben (sichtbar im Elektrokardiogramm) oder wenn Sie eine Erkrankung haben und/oder eine Behandlung erhalten, die Sie anfällig für einen unregelmäßigen Herzschlag oder Störungen des Salzhaushaltes machen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen schwerwiegend ist oder länger als ein paar Tage anhält:

- Ungewöhnliche Gedanken, Reizbarkeit oder aggressivere Reaktionen als gewöhnlich, oder wenn Sie oder Ihre Familie und Freunde wesentliche Veränderungen der Stimmung oder des Verhaltens bemerken.
- Verschlechterung der Epilepsie:  
Ihre Anfälle können sich in seltenen Fällen verschlechtern oder häufiger auftreten. Dies geschieht hauptsächlich im ersten Monat nach Beginn der Behandlung oder bei einer Erhöhung der Dosis.  
Bei einer sehr seltenen Form einer früh einsetzenden Epilepsie (einer Epilepsie verbunden mit Mutationen im Gen SCN8A), die mit mehreren Arten von Anfällen und dem Verlust von Fähigkeiten einhergeht, werden Sie vielleicht merken, dass die Anfälle während der Behandlung bestehen bleiben oder schlimmer werden.

Wenn Sie während der Einnahme von Keppra eines dieser neuen Symptome verspüren, suchen Sie so schnell wie möglich einen Arzt auf.

## **Kinder und Jugendliche**

- Keppra darf nicht zur alleinigen Behandlung (Monotherapie) bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren angewendet werden.

## **Einnahme von Keppra zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Sie dürfen Macrogol (ein Arzneimittel, das als Abführmittel verwendet wird) eine Stunde vor und eine Stunde nach der Einnahme von Levetiracetam nicht einnehmen, da es dessen Wirkung herabsetzen kann.

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Levetiracetam darf in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn Ihr Arzt dies nach sorgfältiger Abwägung für erforderlich hält.

Sie dürfen Ihre Behandlung nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt abbrechen.

Ein Risiko von Geburtsfehlern für Ihr ungeborenes Kind kann nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Das Stillen wird während der Behandlung nicht empfohlen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Keppra kann Ihre Fähigkeit zum Führen eines Fahrzeugs oder zum Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen beeinträchtigen, denn Sie können sich bei der Behandlung mit Keppra müde fühlen. Dies gilt besonders zu Behandlungsbeginn oder nach einer Dosissteigerung. Sie sollten kein Fahrzeug führen oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen, bis sich herausgestellt hat, dass Ihre Fähigkeit zur Durchführung solcher Aktivitäten nicht beeinträchtigt ist.

### **Keppra 750 mg Tabletten enthalten den Farbstoff Gelborange S, Aluminiumsalz (E 110).**

Gelborange S, Aluminiumsalz (E 110) kann allergische Reaktionen auslösen.

### **3. Wie ist Keppra einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Nehmen Sie die Tabletten in der Anzahl ein, die Ihr Arzt verordnet hat.

Keppra muss zweimal täglich eingenommen werden, einmal morgens und einmal abends, jeden Tag ungefähr zur gleichen Uhrzeit.

#### ***Begleittherapie und Monotherapie (ab 16 Jahre)***

- **Erwachsene (≥ 18 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht:**  
Empfohlene Dosierung: zwischen 1 000 mg und 3 000 mg täglich  
Zu Beginn der Behandlung mit Keppra wird Ihr Arzt Ihnen zunächst für zwei Wochen eine **niedrigere Dosis** verschreiben, bevor Sie die niedrigste Tagesdosis erhalten.  
*Beispiel: Bei einer vorgesehenen Tagesdosis von 1 000 mg besteht Ihre verringerte Anfangsdosis aus einer (1) 250-mg-Tablette morgens und einer (1) 250-mg-Tablette abends. Die Dosis wird schrittweise erhöht, um nach 2 Wochen eine Tagesdosis von 1 000 mg zu erreichen.*
- **Jugendliche (12 bis 17 Jahre) unter 50 kg Körpergewicht:**  
Ihr Arzt wird Ihnen die am besten geeignete Darreichungsform von Keppra bezogen auf Gewicht und Dosis verordnen.
- **Dosierung bei Säuglingen (1 Monat bis 23 Monate) und Kindern (2 bis 11 Jahre) unter 50 kg Körpergewicht:**  
Ihr Arzt wird Ihnen die am besten geeignete Darreichungsform von Keppra bezogen auf Ihr Alter, Ihr Gewicht und Ihre benötigte Dosis verordnen.

Keppra 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen ist für Säuglinge und Kinder unter 6 Jahren, für Kinder und Jugendliche (von 6 bis 17 Jahren), die weniger als 50 kg wiegen, und wenn die genaue Dosierung nicht mit den Filmtabletten erreicht werden kann eine besser geeignete Darreichungsform.

#### **Art der Anwendung:**

Nehmen Sie die Tabletten unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. ein Glas Wasser) ein. Sie können Keppra unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen. Nach der oralen Einnahme kann Levetiracetam einen bitteren Geschmack hinterlassen.

#### **Dauer der Anwendung:**

- Keppra ist zur Langzeitbehandlung vorgesehen. Sie sollten Keppra so lange einnehmen, wie Ihr Arzt es Ihnen gesagt hat.
- Beenden Sie Ihre Behandlung nicht selbst ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt, denn dadurch könnten Ihre Anfälle häufiger auftreten.

**Wenn Sie eine größere Menge von Keppra eingenommen haben, als Sie sollten**

Mögliche Nebenwirkungen bei einer zu hohen Dosis Keppra sind Schläfrigkeit, Ruhelosigkeit, Aggression, Verringerung der Aufmerksamkeit, Hemmung der Atmung und Koma.

Benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt, falls Sie mehr Tabletten als vorgeschrieben eingenommen haben. Ihr Arzt wird die für eine Überdosierung am besten geeignete Behandlung einleiten.

**Wenn Sie die Einnahme von Keppra vergessen haben**

Benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt, falls Sie eine oder mehrere Einnahmen vergessen haben.

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

**Wenn Sie die Einnahme von Keppra abbrechen**

Bei Beendigung der Behandlung sollte Keppra schrittweise abgesetzt werden, um eine Erhöhung der Anfallshäufigkeit zu vermeiden. Wenn Ihr Arzt entscheidet, die Behandlung mit Keppra zu beenden, wird er Ihnen genaue Anweisungen zum schrittweisen Absetzen geben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

**4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt oder suchen Sie Ihre nächstgelegene Notfallambulanz auf bei:**

- Schwäche, Gefühl von Benommenheit oder Schwindel oder Schwierigkeiten zu atmen, da dies Anzeichen einer schwerwiegenden allergischen (anaphylaktischen) Reaktion sein können
- Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge und Rachen (Quincke-Ödem)
- grippeähnlichen Symptomen und Ausschlag im Gesicht gefolgt von einem ausgedehnten Ausschlag mit hoher Temperatur, erhöhten Leberenzymwerten in Bluttests und erhöhter Anzahl einer bestimmten Art weißer Blutkörperchen (Eosinophilie) und vergrößerten Lymphknoten (Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen [DRESS])
- Symptomen wie geringe Urinmengen, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Verwirrtheit und Schwellungen der Beine, Knöchel oder Füße, da dies Anzeichen für eine plötzlich verringerte Nierenfunktion sein können
- Hautausschlag, der Blasen bilden kann und wie kleine Zielscheiben aussieht (dunkler Fleck in der Mitte umgeben von einem blasserem Bereich, der von einem dunklen Ring umgeben ist) (*Erythema multiforme*)
- ausgedehntem Ausschlag mit Blasen und abblätternder Haut, besonders um den Mund herum, an der Nase, an den Augen und im Genitalbereich (*Stevens-Johnson-Syndrom*)
- schwerwiegenderer Ausprägung eines Ausschlags, der eine Hautablösung an mehr als 30 % der Körperoberfläche hervorruft (*toxische epidermale Nekrolyse*)
- Anzeichen schwerwiegender geistiger Veränderung oder wenn jemand in Ihrem Umfeld Anzeichen von Verwirrtheit, Somnolenz (Schläfrigkeit), Amnesie (Gedächtnisverlust), Beeinträchtigung des Gedächtnisses (Vergesslichkeit), anormales Verhalten oder andere neurologische Symptome einschließlich unfreiwillige oder unkontrollierte Bewegungen bemerkt. Dies könnten Symptome einer Enzephalopathie sein.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Entzündungen des Nasen-Rachen-Raumes (Nasopharyngitis), Schläfrigkeit (Somnolenz), Kopfschmerzen, Müdigkeit und Schwindel. Zu Behandlungsbeginn oder bei einer Dosissteigerung können Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit, Müdigkeit und Schwindel häufiger auftreten. Im Laufe der Zeit sollten diese Nebenwirkungen jedoch schwächer werden.

**Sehr häufig:** kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Entzündungen des Nasen-Rachen-Raumes (Nasopharyngitis);
- Schläfrigkeit (Somnolenz), Kopfschmerzen.

**Häufig:** kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Appetitlosigkeit (Anorexie);
- Depression, Feindseligkeit oder Aggression, Angst, Schlaflosigkeit, Nervosität oder Reizbarkeit;
- Krämpfe (Konvulsionen), Gleichgewichtsstörungen, Schwindel (Gefühl der Wackeligkeit), Mangel an Energie und Begeisterungsfähigkeit (Lethargie), unwillkürliches Zittern (Tremor);
- Drehschwindel;
- Husten;
- Bauchschmerzen, Durchfall (Diarrhoe), Verdauungsstörungen (Dyspepsie), Erbrechen, Übelkeit;
- Hautausschlag (Rash);
- Asthenie (Schwächegefühl)/Müdigkeit.

**Gelegentlich:** kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- verminderte Anzahl an Blutplättchen, verminderte Anzahl an weißen Blutkörperchen;
- Gewichtsverlust, Gewichtszunahme;
- Suizidversuch und Suizidgedanken, mentale Störungen, anormales Verhalten, Halluzination, Wut, Verwirrtheit, Panikattacke, emotionale Instabilität/Stimmungsschwankungen, Agitiertheit;
- Gedächtnisverlust (Amnesie), Beeinträchtigung des Gedächtnisses (Vergesslichkeit), Koordinationsstörung/Ataxie (mangelnde Koordination der Bewegungen), Kribbeln (Parästhesie), Aufmerksamkeitsstörungen (Konzentrationsstörungen);
- Doppeltsehen (Diplopie), verschwommenes Sehen;
- erhöhte/anormale Werte in Leberfunktionstests;
- Haarausfall, Ekzem, Juckreiz;
- Muskelschwäche, Myalgie (Muskelschmerzen);
- Verletzung.

**Selten:** kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen

- Infektion;
- verminderte Anzahl aller Arten von Blutkörperchen;
- Schwerwiegende allergische Reaktionen (DRESS, anaphylaktische Reaktion [schwerwiegende und bedeutende allergische Reaktion], Quincke-Ödem [Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge und Rachen]);
- verringerte Natriumkonzentration im Blut;
- Suizid, Persönlichkeitsstörungen (Verhaltensstörungen), anormales Denken (langsames Denken, Unfähigkeit sich zu konzentrieren);
- Fieberwahn (Delirium);
- Enzephalopathie (ein bestimmter krankhafter Zustand des Gehirns; siehe Unterabschnitt „Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt“ für eine ausführliche Beschreibung der Symptome);
- Verschlechterung von Anfällen oder Erhöhung ihrer Häufigkeit;
- unwillkürliche und nicht unterdrückbare, krampfartige Anspannungen von Muskeln, die Kopf, Rumpf und Gliedmaßen betreffen; Schwierigkeiten, Bewegungen zu kontrollieren, Hyperkinesie (Überaktivität);
- Veränderung des Herzrhythmus (Elektrokardiogramm);
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis);
- Leberversagen, Leberentzündung (Hepatitis);
- plötzliche Verringerung der Nierenfunktion;
- Hautausschlag, der Blasen bilden kann und wie kleine Zielscheiben aussieht (dunkle Flecken in der Mitte umgeben von einem blässeren Bereich, der von einem dunklen Ring umgeben ist) (*Erythema multiforme*); ausgedehnter Ausschlag mit Blasen und abblättrender Haut, besonders um den Mund herum, an der Nase, an den Augen und im Genitalbereich (*Stevens-Johnson-*

*Syndrom*), und eine schwerwiegendere Ausprägung, die eine Hautablösung an mehr als 30 % der Körperoberfläche hervorruft (*toxische epidermale Nekrolyse*);

- Rhabdomyolyse (Abbau von Muskelgewebe) und damit assoziierter erhöhter Kreatinphosphokinase im Blut. Die Häufigkeit bei japanischen Patienten ist bedeutend höher als bei nicht-japanischen Patienten;
- Hinken oder Schwierigkeiten beim Gehen;
- Kombination aus Fieber, Muskelsteifigkeit, instabilem Blutdruck und instabiler Herzfrequenz, Verwirrtheit und niedrigem Bewusstseinszustand (können Symptome des sogenannten *malignen neuroleptischen Syndroms* sein). Die Häufigkeit ist bei japanischen Patienten bedeutend höher als bei nicht-japanischen Patienten.

**Sehr selten:** kann bis zu 1 von 10 000 Behandelten betreffen

- wiederholte unerwünschte Gedanken oder Empfindungen oder der Drang, etwas immer und immer wieder zu tun (Zwangsstörung).

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Keppra aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Keppra enthält**

Der Wirkstoff ist Levetiracetam.

Eine Tablette Keppra 250 mg enthält 250 mg Levetiracetam.

Eine Tablette Keppra 500 mg enthält 500 mg Levetiracetam.

Eine Tablette Keppra 750 mg enthält 750 mg Levetiracetam.

Eine Tablette Keppra 1 000 mg enthält 1 000 mg Levetiracetam.

Die sonstigen Bestandteile sind:

*Tablettenkern:* Croscarmellose-Natrium, Macrogol 6 000, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.).

*Filmüberzug:* Polyvinylalkohol part. hydrolysiert, Titandioxid (E 171), Macrogol 3350, Talkum, Farbstoffe\*

\* Die Farbstoffe sind:

250 mg Tablette: Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)

500 mg Tablette: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)

750 mg Tablette: Gelborange S, Aluminiumsalz (E 110), Eisen(III)-oxid (E 172)

### **Wie Keppra aussieht und Inhalt der Packung**

Keppra 250 mg Filmtabletten sind blau, 13 mm lang und haben eine Bruchrille sowie die Prägung „ucb“ und „250“ auf einer Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Keppra 500 mg Filmtabletten sind gelb, 16 mm lang und haben eine Bruchrille sowie die Prägung „ucb“ und „500“ auf einer Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Keppra 750 mg Filmtabletten sind orange, 18 mm lang und haben eine Bruchrille sowie die Prägung „ucb“ und „750“ auf einer Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Keppra 1 000 mg Filmtabletten sind weiß, 19 mm lang und haben eine Bruchrille sowie die Prägung „ucb“ und „1 000“ auf einer Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Keppra-Tabletten sind in Blisterpackungen verpackt und in Faltschachteln erhältlich. Die Faltschachteln enthalten:

- 250 mg: 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100 Filmtablette(n) und Bündelpackungen mit 200 (2 Packungen mit 100) Filmtabletten.
- 500 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100, 120 Filmtablette(n) und Bündelpackungen mit 200 (2 Packungen mit 100) Filmtabletten.
- 750 mg: 20, 30, 50, 60, 80, 100 x 1, 100 Filmtablette(n) und Bündelpackungen mit 200 (2 Packungen mit 100) Filmtabletten.
- 1 000 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100 Filmtablette(n) und Bündelpackungen mit 200 (2 Packungen mit 100) Filmtabletten.

Die Packungen mit 100 x 1 Tablette sind als Aluminium/PVC perforierten Blistern zur Abgabe von Einzeldosen erhältlich. Alle anderen Packungen enthalten Standard Aluminium/PVC Blisterpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

UCB Pharma S.A., Allée de la Recherche 60, B-1070 Brüssel, Belgien.

### **Hersteller**

UCB Pharma S.A., Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgien.  
oder Aesica Pharmaceuticals S.r.l., Via Praglia 15, I-10044 Pianezza, Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### **België/Belgique/Belgien**

UCB Pharma S.A./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

**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**

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)

**Luxembourg/Luxemburg**

UCB Pharma S.A./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 Romania 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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Keppra 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen Levetiracetam

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie oder Ihr Kind mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Keppra und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Keppra beachten?
3. Wie ist Keppra einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Keppra aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Keppra und wofür wird es angewendet?

Levetiracetam ist ein Antiepileptikum (ein Arzneimittel zur Behandlung von Anfällen bei Epilepsie).

Keppra wird angewendet:

- alleine, ohne andere Arzneimittel gegen Epilepsie (Monotherapie), zur Behandlung einer bestimmten Art von Epilepsie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 16 Jahren, bei denen erstmals Epilepsie festgestellt wurde. Epilepsie ist eine Erkrankung, bei der die Patienten wiederholte Anfälle haben. Levetiracetam wird bei der Art von Epilepsie angewendet, bei der die Anfälle zunächst nur eine Seite des Gehirns betreffen, sich aber später auf größere Bereiche auf beiden Seiten des Gehirns ausweiten können (partielle Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung). Levetiracetam wurde Ihnen von Ihrem Arzt verordnet, um die Anzahl Ihrer Anfälle zu verringern.
- als Zusatzbehandlung zu anderen Arzneimitteln gegen Epilepsie von:
  - partiellen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab einem Alter von 1 Monat.
  - myoklonischen Anfällen (kurze schockartige Zuckungen eines Muskels oder einer Muskelgruppe) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit juveniler myoklonischer Epilepsie.
  - primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (ausgeprägte Anfälle, einschließlich Bewusstlosigkeit) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (die Form von Epilepsie, die genetisch bedingt zu sein scheint).

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Keppra beachten?

**Keppra darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Levetiracetam, Pyrrolidonderivate oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

#### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Keppra einnehmen.

- Falls Sie an Nierenbeschwerden leiden: Beachten Sie in diesem Fall die Anweisungen Ihres Arztes. Er/Sie wird dann entscheiden, ob Ihre Dosis angepasst werden muss.
- Falls Sie bei Ihrem Kind eine Verlangsamung des Wachstums beobachten oder die Pubertät ungewöhnlich verläuft, benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt.
- Eine geringe Anzahl von Patienten, die mit Antiepileptika wie Keppra behandelt wurden, dachten daran, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen von Depression und/oder Suizidgedanken haben, benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt.
- Wenn Sie eine familiäre Vorgeschichte oder Krankengeschichte mit unregelmäßigem Herzschlag haben (sichtbar im Elektrokardiogramm) oder wenn Sie eine Erkrankung haben und/oder eine Behandlung erhalten, die Sie anfällig für einen unregelmäßigen Herzschlag oder Störungen des Salzhaushaltes machen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen schwerwiegend ist oder länger als ein paar Tage anhält:

- Ungewöhnliche Gedanken, Reizbarkeit oder aggressivere Reaktionen als gewöhnlich, oder wenn Sie oder Ihre Familie und Freunde wesentliche Veränderungen der Stimmung oder des Verhaltens bemerken.
- Verschlechterung der Epilepsie:  
Ihre Anfälle können sich in seltenen Fällen verschlechtern oder häufiger auftreten. Dies geschieht hauptsächlich im ersten Monat nach Beginn der Behandlung oder bei einer Erhöhung der Dosis.  
Bei einer sehr seltenen Form einer früh einsetzenden Epilepsie (einer Epilepsie verbunden mit Mutationen im Gen SCN8A), die mit mehreren Arten von Anfällen und dem Verlust von Fähigkeiten einhergeht, werden Sie vielleicht merken, dass die Anfälle während der Behandlung bestehen bleiben oder schlimmer werden.

Wenn Sie während der Einnahme von Keppra eines dieser neuen Symptome verspüren, suchen Sie so schnell wie möglich einen Arzt auf.

### **Kinder und Jugendliche**

- Keppra darf nicht zur alleinigen Behandlung bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren (Monotherapie) angewendet werden.

### **Einnahme von Keppra zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Sie dürfen Macrogol (ein Arzneimittel, das als Abführmittel verwendet wird) eine Stunde vor und eine Stunde nach der Einnahme von Levetiracetam nicht anwenden, da dies die Wirkung herabsetzen kann.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Levetiracetam darf in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn Ihr Arzt dies nach sorgfältiger Abwägung für erforderlich hält.

Sie dürfen Ihre Behandlung nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt abbrechen.

Ein Risiko von Geburtsfehlern für Ihr ungeborenes Kind kann nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Das Stillen wird während der Behandlung nicht empfohlen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Keppra kann Ihre Fähigkeit zum Steuern eines Fahrzeugs oder zum Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen beeinträchtigen, denn Sie können sich bei der Behandlung mit Keppra müde fühlen. Dies gilt besonders zu Behandlungsbeginn oder nach einer Dosissteigerung. Sie sollten kein Fahrzeug

steuern oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen, bis sich herausgestellt hat, dass Ihre Fähigkeit zur Durchführung solcher Aktivitäten nicht beeinträchtigt ist.

### **Keppra enthält Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.), Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) und Maltitol**

Keppra Lösung zum Einnehmen enthält Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E 218) und Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E 216), die allergische Reaktionen hervorrufen können (möglicherweise verzögert).

Keppra Lösung zum Einnehmen enthält Maltitol-Lösung. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

### **3. Wie ist Keppra einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Keppra muss zweimal täglich eingenommen werden, einmal morgens und einmal abends, jeden Tag ungefähr zur gleichen Uhrzeit.

Nehmen Sie bitte die Lösung zum Einnehmen gemäß der Anordnung Ihres Arztes ein.

#### ***Monotherapie (ab 16 Jahre)***

##### **Erwachsene (≥ 18 Jahre) und Jugendliche (ab 16 Jahre):**

Messen Sie die entsprechende Dosis mit der 10 ml Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen ab, die der Faltschachtel für Kinder ab 4 Jahre, Jugendliche und Erwachsene beiliegt.

Empfohlene Dosis: Keppra muss zweimal täglich eingenommen werden, aufgeteilt in zwei gleichgroße Dosen, die zwischen 5 ml (500 mg) und 15 ml (1 500 mg) betragen können.

Zu Beginn der Behandlung mit Keppra wird Ihr Arzt Ihnen zunächst für zwei Wochen eine **niedrigere Dosis** verschreiben, bevor Sie die niedrigste Tagesdosis erhalten.

#### ***Zusatzbehandlung***

##### **Dosierung bei Erwachsenen und Jugendlichen (12 bis 17 Jahre):**

Messen Sie die entsprechende Dosis mit der 10 ml Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen ab, die der Faltschachtel für Kinder ab 4 Jahre, Jugendliche und Erwachsene beiliegt.

Empfohlene Dosis: Keppra muss zweimal täglich eingenommen werden, aufgeteilt in zwei gleichgroße Dosen, die zwischen 5 ml (500 mg) und 15 ml (1 500 mg) betragen können.

##### **Dosierung bei Kindern ab 6 Monaten und älter:**

Ihr Arzt wird die angemessenste Darreichungsform von Keppra in Abhängigkeit von Alter, Gewicht und Dosis verordnen.

**Bei Kindern von 6 Monaten bis 4 Jahren** messen Sie die entsprechende Dosis mit der **3 ml** Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen ab, die der Faltschachtel beiliegt.

**Bei Kindern ab 4 Jahren** messen Sie die entsprechende Dosis mit der **10 ml** Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen ab, die der Faltschachtel beiliegt.

Empfohlene Dosis: Keppra muss zweimal täglich eingenommen werden, aufgeteilt in zwei gleichgroße Dosen, die zwischen 0,1 ml (10 mg) und 0,3 ml (30 mg) pro kg Körpergewicht des Kindes betragen können (siehe Dosierungsbeispiele in folgender Tabelle).

##### **Dosierung bei Kindern ab 6 Monaten und älter:**

Körpergewicht	Anfangsdosis: 0,1 ml/kg 2-mal täglich	Höchstdosis: 0,3 ml/kg 2-mal täglich
6 kg	0,6 ml 2-mal täglich	1,8 ml 2-mal täglich
8 kg	0,8 ml 2-mal täglich	2,4 ml 2-mal täglich
10 kg	1 ml 2-mal täglich	3 ml 2-mal täglich
15 kg	1,5 ml 2-mal täglich	4,5 ml 2-mal täglich
20 kg	2 ml 2-mal täglich	6 ml 2-mal täglich

25 kg	2,5 ml 2-mal täglich	7,5 ml 2-mal täglich
ab 50 kg	5 ml 2-mal täglich	15 ml 2-mal täglich

### Dosierung bei Säuglingen (1 Monat bis unter 6 Monate):

**Bei Kindern von 1 Monat bis unter 6 Monaten** messen Sie die entsprechende Dosis mit der 1 ml Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen ab, die der Faltschachtel beiliegt.

Empfohlene Dosis: Keppra muss zweimal täglich eingenommen werden, aufgeteilt in zwei gleichgroße Dosen, die zwischen 0,07 ml (7 mg) und 0,21 ml (21 mg) pro kg Körpergewicht des Kindes betragen können (siehe Dosierungsbeispiele in folgender Tabelle).

### Dosierung bei Säuglingen (1 Monat bis unter 6 Monate):

Körpergewicht	Anfangsdosis: 0,07 ml/kg 2-mal täglich	Höchstdosis: 0,21 ml/kg 2-mal täglich
4 kg	0,3 ml 2-mal täglich	0,85 ml 2-mal täglich
5 kg	0,35 ml 2-mal täglich	1,05 ml 2-mal täglich
6 kg	0,45 ml 2-mal täglich	1,25 ml 2-mal täglich
7 kg	0,5 ml 2-mal täglich	1,5 ml 2-mal täglich

### Art der Einnahme:

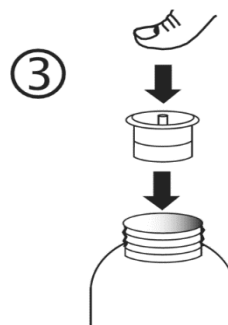
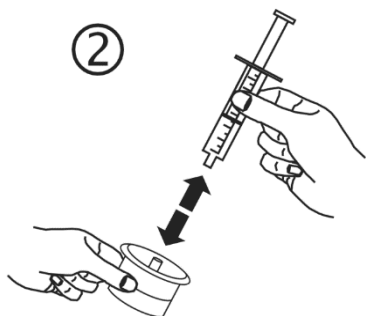
Nachdem die richtige Dosis mit der entsprechenden Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen abgemessen wurde, kann Keppra Lösung zum Einnehmen in einem Glas Wasser oder einer Babyflasche verdünnt werden. Sie können Keppra unabhängig von einer Mahlzeit einnehmen. Nach der oralen Einnahme kann Levetiracetam einen bitteren Geschmack hinterlassen.

Anleitung zum Einnehmen:

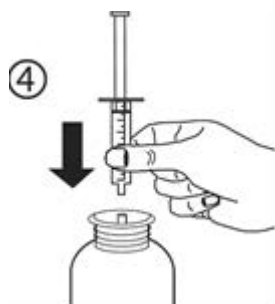
- Öffnen der Flasche: Drücken Sie auf den Schraubverschluss und drehen Sie ihn gegen den Uhrzeigersinn (Abb. 1).



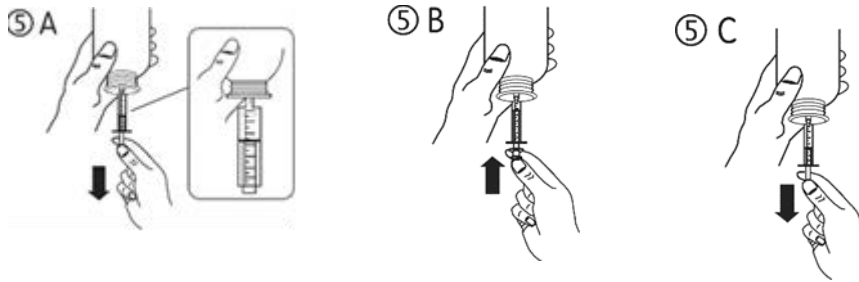
- Trennen Sie den Adapter von der Applikationsspritze (Abb. 2). Stecken Sie den Adapter in den Flaschenhals (Abb. 3). Stellen Sie sicher, dass der Adapter fest sitzt.



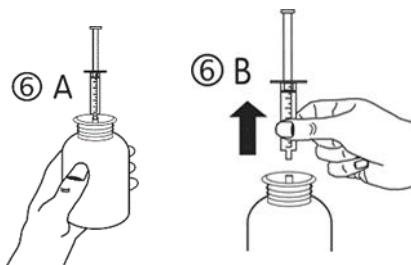
- Nehmen Sie die Applikationsspritze und stecken Sie sie in die Öffnung des Adapters (Abb.4). Drehen Sie die Flasche auf den Kopf (Abb. 5).



- Füllen Sie die Applikationsspritze mit einer kleinen Menge Lösung, indem Sie den Kolben etwas herausziehen (Abb. 5A). Drücken Sie dann den Kolben wieder zurück, um eventuelle Luftblasen zu entfernen (Abb. 5B). Danach ziehen Sie den Kolben bis zu der Markierung in Millilitern (ml), die der vom Arzt verschriebenen Dosis entspricht (Abb. 5C), heraus.



- Drehen Sie die Flasche richtig herum (Abb.6A). Entfernen Sie die Applikationsspritze vom Adapter (Abb.6B).



- Entleeren Sie den Inhalt der Applikationsspritze in ein Glas Wasser oder in eine Babyflasche, indem Sie den Kolben bis zum Anschlag in die Applikationsspritze hineindrücken (Abb. 7).



- Trinken Sie das Glas/die Babyflasche vollständig aus.
- Verschließen Sie die Flasche mit dem Plastikdeckel.
- Spülen Sie die Applikationsspritze nur mit Wasser aus (Abb. 8).



#### Dauer der Anwendung:

- Keppra ist zur Langzeitbehandlung vorgesehen. Sie sollten Keppra so lange einnehmen, wie Ihr Arzt es Ihnen gesagt hat.
- Beenden Sie Ihre Behandlung nicht selbst ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt, denn dadurch könnten Ihre Anfälle häufiger auftreten.

#### Wenn Sie eine größere Menge von Keppra eingenommen haben, als Sie sollten

Mögliche Nebenwirkungen bei einer zu hohen Dosis Keppra sind Schläfrigkeit, Ruhelosigkeit, Aggression, Verringerung der Aufmerksamkeit, Hemmung der Atmung und Koma. Benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt, falls Sie eine größere Menge als vorgeschrieben eingenommen haben. Ihr Arzt wird die für eine Überdosierung am besten geeignete Behandlung einleiten.

### **Wenn Sie die Einnahme von Keppra vergessen haben**

Benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt, falls Sie eine oder mehrere Einnahmen vergessen haben. Nehmen Sie keine doppelte Dosis ein, um eine vergessene Dosis nachzuholen.

### **Wenn Sie die Einnahme von Keppra abbrechen**

Bei Beendigung der Behandlung sollte Keppra schrittweise abgesetzt werden, um eine Erhöhung der Anfallshäufigkeit zu vermeiden. Sollte Ihr Arzt die Behandlung mit Keppra beenden, wird er/sie Ihnen genaue Anweisungen zum schrittweisen Absetzen der Einnahme geben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

### **Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt oder suchen Sie Ihre nächstgelegene Notfallambulanz auf bei:**

- Schwäche, Gefühl von Benommenheit oder Schwindel oder Schwierigkeiten zu atmen, da dies Anzeichen einer schwerwiegenden allergischen (anaphylaktischen) Reaktion sein können
- Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge und Rachen (Quincke-Ödem)
- grippeähnlichen Symptomen und Ausschlag im Gesicht gefolgt von einem ausgedehnten Ausschlag mit hoher Temperatur, erhöhten Leberenzymwerten in Bluttests und erhöhter Anzahl einer bestimmten Art weißer Blutkörperchen (Eosinophilie) und vergrößerten Lymphknoten (Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen [DRESS])
- Symptomen wie geringe Urinmengen, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Verwirrtheit und Schwellungen der Beine, Knöchel oder Füße, da dies Anzeichen für eine plötzlich verringerte Nierenfunktion sein können
- Hautausschlag, der Blasen bilden kann und wie kleine Zielscheiben aussieht (dunkler Fleck in der Mitte umgeben von einem blässeren Bereich, der von einem dunklen Ring umgeben ist) (*Erythema multiforme*)
- ausgedehntem Ausschlag mit Blasen und abblättrender Haut, besonders um den Mund herum, an der Nase, an den Augen und im Genitalbereich (*Stevens-Johnson-Syndrom*)
- schwerwiegenderer Ausprägung eines Ausschlags, der eine Hautablösung an mehr als 30 % der Körperoberfläche hervorruft (*toxische epidermale Nekrolyse*)
- Anzeichen schwerwiegender geistiger Veränderung oder wenn jemand in Ihrem Umfeld Anzeichen von Verwirrtheit, Somnolenz (Schläfrigkeit), Amnesie (Gedächtnisverlust), Beeinträchtigung des Gedächtnisses (Vergesslichkeit), anormales Verhalten oder andere neurologische Symptome einschließlich unfreiwillige oder unkontrollierte Bewegungen bemerkt. Dies könnten Symptome einer Enzephalopathie sein.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Nasopharyngitis (Entzündungen des Nasen-Rachen-Raumes), Somnolenz (Schläfrigkeit), Kopfschmerzen, Müdigkeit und Schwindel. Zu Behandlungsbeginn oder bei einer Dosissteigerung können Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit, Müdigkeit und Schwindel häufiger auftreten. Im Laufe der Zeit sollten diese Nebenwirkungen jedoch schwächer werden.

**Sehr häufig:** kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Nasopharyngitis (Entzündungen des Nasen-Rachen-Raumes);
- Somnolenz (Schläfrigkeit), Kopfschmerzen.

**Häufig:** kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Anorexie (Appetitlosigkeit);



- Depression, Feindseligkeit oder Aggression, Angst, Schlaflosigkeit, Nervosität oder Reizbarkeit;
- Konvulsionen (Krämpfe), Gleichgewichtsstörungen, Schwindel (Gefühl der Wackeligkeit), Lethargie (Mangel an Energie und Begeisterungsfähigkeit), Tremor (unwillkürliches Zittern);
- Drehschwindel;
- Husten;
- Bauchschmerzen, Diarrhoe (Durchfall), Dyspepsie (Verdauungsstörungen), Erbrechen, Übelkeit;
- Rash (Hautausschlag);
- Asthenie (Schwächegefühl)/Müdigkeit.

**Gelegentlich:** kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- verminderte Anzahl an Blutplättchen, verminderte Anzahl an weißen Blutkörperchen;
- Gewichtsverlust, Gewichtszunahme;
- Suizidversuch und Suizidgedanken, mentale Störungen, anormales Verhalten, Halluzination, Wut, Verwirrtheit, Panikattacke, emotionale Instabilität/Stimmungsschwankungen, Agitiertheit;
- Amnesie (Gedächtnisverlust), Beeinträchtigung des Gedächtnisses (Vergesslichkeit), Koordinationsstörung/Ataxie (mangelnde Koordination der Bewegungen), Parästhesie (Kribbeln), Aufmerksamkeitsstörungen (Konzentrationsstörungen);
- Diplopie (Doppeltsehen), verschwommenes Sehen;
- erhöhte/anormale Werte eines Leberfunktionstests;
- Haarausfall, Ekzem, Juckreiz;
- Muskelschwäche, Myalgie (Muskelschmerzen);
- Verletzung.

**Selten:** kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen

- Infektion;
- verminderte Anzahl aller Arten von Blutkörperchen;
- Schwerwiegende allergische Reaktionen (DRESS, anaphylaktische Reaktion [schwerwiegende und bedeutende allergische Reaktion], Quincke-Ödem [Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge und Rachen]);
- verringerte Natriumkonzentration im Blut;
- Suizid, Persönlichkeitsstörungen (Verhaltensstörungen), anormales Denken (langsames Denken, Unfähigkeit sich zu konzentrieren);
- Fieberwahn (Delirium);
- Enzephalopathie (ein bestimmter krankhafter Zustand des Gehirns; siehe Unterabschnitt „Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt“ für eine ausführliche Beschreibung der Symptome);
- Verschlechterung von Anfällen oder Erhöhung ihrer Häufigkeit;
- unwillkürliche und nicht unterdrückbare, krampfartige Anspannungen von Muskeln, die Kopf, Rumpf und Gliedmaßen betreffen; Schwierigkeiten, Bewegungen zu kontrollieren, Hyperkinesie (Überaktivität);
- Veränderung des Herzrhythmus (Elektrokardiogramm);
- Pankreatitis (Entzündung der Bauchspeicheldrüse);
- Lebersagen, Hepatitis (Leberentzündung);
- plötzliche Verringerung der Nierenfunktion;
- Hautausschlag, der Blasen bilden kann und wie kleine Zielscheiben aussieht (dunkle Flecken in der Mitte umgeben von einem blässleren Bereich, der von einem dunklen Ring umgeben ist) (*Erythema multiforme*); ausgedehnter Ausschlag mit Blasen und abblättrender Haut, besonders um den Mund herum, an der Nase, an den Augen und im Genitalbereich (*Stevens-Johnson-Syndrom*), und eine schwerwiegendere Ausprägung, die eine Hautablösung an mehr als 30 % der Körperoberfläche hervorruft (*toxische epidermale Nekrolyse*);
- Rhabdomyolyse (Abbau von Muskelgewebe) und damit assoziierter erhöhter Kreatinphosphokinase im Blut. Die Häufigkeit bei japanischen Patienten ist bedeutend höher als bei nicht-japanischen Patienten;
- Hinken oder Schwierigkeiten beim Gehen;

- Kombination aus Fieber, Muskelsteifigkeit, instabilem Blutdruck und instabiler Herzfrequenz, Verwirrtheit und niedrigem Bewusstseinszustand (können Symptome des sogenannten *malignen neuroleptischen Syndroms* sein). Die Häufigkeit ist bei japanischen Patienten bedeutend höher als bei nicht-japanischen Patienten.

**Sehr selten:** kann bis zu 1 von 10 000 Behandelten betreffen

- wiederholte unerwünschte Gedanken oder Empfindungen oder der Drang, etwas immer und immer wieder zu tun (Zwangsstörung).

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Keppra aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Sie dürfen das Arzneimittel nicht länger als 7 Monate nach Anbruch der Flasche verwenden.

Im Originalbehältnis aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Keppra enthält**

Der Wirkstoff ist Levetiracetam. 1 ml enthält 100 mg Levetiracetam.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Natriumcitrat, Citronensäure-Monohydrat, Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E 218), Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E 216), Ammoniumglycyrrhizat (Ph.Eur.), Glycerol (E 422), Maltitol-Lösung (E 965), Acesulfam-Kalium (E 950), Traubenaroma, gereinigtes Wasser.

### **Wie Keppra aussieht und Inhalt der Packung**

Keppra 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen ist eine klare Flüssigkeit.

Die 300 ml-Glasflasche von Keppra für Kinder ab 4 Jahre, Jugendliche und Erwachsene ist in einer Faltschachtel verpackt, die eine 10 ml Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (unterteilt in Schritten von 0,25 ml) und einen Adapter für die Applikationsspritze enthält.

Die 150 ml-Glasflasche von Keppra für Säuglinge und Kleinkinder ab 6 Monaten bis unter 4 Jahren ist in einer Faltschachtel verpackt, die eine 3 ml Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (unterteilt in Schritten von 0,1 ml) und einen Adapter für die Applikationsspritze enthält.

Die 150 ml-Glasflasche von Keppra für Säuglinge ab 1 Monat bis unter 6 Monaten ist in einer Faltschachtel verpackt, die eine 1 ml Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (unterteilt in Schritten von 0,05 ml) und einen Adapter für die Applikationsspritze enthält.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

UCB Pharma S.A., Allée de la Recherche 60, B-1070 Brüssel, Belgien.

**Hersteller**

NextPharma SAS, 17 Route de Meulan, F-78520 Limay, Frankreich.

oder UCB Pharma S.A., Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgien.

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

UCB Pharma S.A./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 S.A./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

**România**

UCB Pharma Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 300 29 04

**Ireland**

UCB (Pharma) Ireland Ltd.

Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

**Slovenija**

Medis, d.o.o.

Tel: + 386 1 589 69 00

**Ísland**

Vistor hf.

Tel: + 354 535 7000

**Slovenská republika**

UCB s.r.o., organizačná zložka

Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

**Italia**

UCB Pharma S.p.A.  
Tel: + 39 / 02 300 791

**Κύπρος**

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd  
Τηλ: + 357 22 34 74 40

**Latvija**

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 9 2514 4231 (Somija)

**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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Keppra 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Levetiracetam

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie oder Ihr Kind mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Keppra und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Keppra beachten?
3. Wie ist Keppra anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Keppra aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Keppra und wofür wird es angewendet?

Levetiracetam ist ein Antiepileptikum (ein Arzneimittel zur Behandlung von Anfällen bei Epilepsie).

Keppra wird angewendet:

- alleine, ohne andere Arzneimittel gegen Epilepsie (Monotherapie), zur Behandlung einer bestimmten Art von Epilepsie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 16 Jahren, bei denen erstmals Epilepsie festgestellt wurde. Epilepsie ist eine Erkrankung, bei der die Patienten wiederholte Anfälle haben. Levetiracetam wird bei der Art von Epilepsie angewendet, bei der die Anfälle zunächst nur eine Seite des Gehirns betreffen, sich aber später auf größere Bereiche auf beiden Seiten des Gehirns ausweiten können (partielle Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung). Levetiracetam wurde Ihnen von Ihrem Arzt verordnet, um die Anzahl Ihrer Anfälle zu verringern.
- als Zusatzbehandlung zu anderen Arzneimitteln gegen Epilepsie von:
  - partiellen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 4 Jahren.
  - myoklonischen Anfällen (kurze schockartige Zuckungen eines Muskels oder einer Muskelgruppe) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit juveniler myoklonischer Epilepsie.
  - primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (ausgeprägte Anfälle, einschließlich Bewusstlosigkeit) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (die Form von Epilepsie, die genetisch bedingt zu sein scheint).

Keppra Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist eine Alternative für Patienten, wenn die Anwendung der oralen Darreichungsformen von Keppra vorübergehend nicht möglich ist.

#### 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Keppra beachten?

**Keppra darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Levetiracetam, Pyrrolidonderivate oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Keppra anwenden.

- Falls Sie an Nierenbeschwerden leiden: Beachten Sie in diesem Fall die Anweisungen Ihres Arztes. Er/Sie wird dann entscheiden, ob Ihre Dosis angepasst werden muss.
- Falls Sie bei Ihrem Kind eine Verlangsamung des Wachstums beobachten oder die Pubertät ungewöhnlich verläuft, benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt.
- Eine geringe Anzahl von Patienten, die mit Antiepileptika wie Keppra behandelt wurden, dachten daran, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen von Depression und/oder Suizidgedanken haben, benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt.
- Wenn Sie eine familiäre Vorgeschichte oder Krankengeschichte mit unregelmäßigem Herzschlag haben (sichtbar im Elektrokardiogramm) oder wenn Sie eine Erkrankung haben und/oder eine Behandlung erhalten, die Sie anfällig für einen unregelmäßigen Herzschlag oder Störungen des Salzhaushaltes machen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen schwerwiegend ist oder länger als ein paar Tage anhält:

- Ungewöhnliche Gedanken, Reizbarkeit oder aggressivere Reaktionen als gewöhnlich, oder wenn Sie oder Ihre Familie und Freunde wesentliche Veränderungen der Stimmung oder des Verhaltens bemerken.
- Verschlechterung der Epilepsie:  
Ihre Anfälle können sich in seltenen Fällen verschlechtern oder häufiger auftreten. Dies geschieht hauptsächlich im ersten Monat nach Beginn der Behandlung oder bei einer Erhöhung der Dosis.  
Bei einer sehr seltenen Form einer früh einsetzenden Epilepsie (einer Epilepsie verbunden mit Mutationen im Gen SCN8A), die mit mehreren Arten von Anfällen und dem Verlust von Fähigkeiten einhergeht, werden Sie vielleicht merken, dass die Anfälle während der Behandlung bestehen bleiben oder schlimmer werden.

Wenn Sie während der Anwendung von Keppra eines dieser neuen Symptome verspüren, suchen Sie so schnell wie möglich einen Arzt auf.

## **Kinder und Jugendliche**

- Keppra darf nicht zur alleinigen Behandlung bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren (Monotherapie) angewendet werden.

## **Anwendung von Keppra zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Sie dürfen Macrogol (ein Arzneimittel, das als Abführmittel verwendet wird) eine Stunde vor und eine Stunde nach der Anwendung von Levetiracetam nicht anwenden, da dies die Wirkung herabsetzen kann.

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Levetiracetam darf in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn Ihr Arzt dies nach sorgfältiger Abwägung für erforderlich hält.

Sie dürfen Ihre Behandlung nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt abbrechen.

Ein Risiko von Geburtsfehlern für Ihr ungeborenes Kind kann nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Das Stillen wird während der Behandlung nicht empfohlen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Keppra kann Ihre Fähigkeit zum Steuern eines Fahrzeugs oder zum Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen beeinträchtigen, denn Sie können sich bei der Behandlung mit Keppra müde fühlen. Dies gilt besonders zu Behandlungsbeginn oder nach einer Dosissteigerung. Sie sollten kein Fahrzeug steuern oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen, bis sich herausgestellt hat, dass Ihre Fähigkeit zur Durchführung solcher Aktivitäten nicht beeinträchtigt ist.

### **Keppra enthält Natrium**

Die maximale Einzeldosis von Keppra Konzentrat enthält 2,5 mmol (bzw. 57 mg) Natrium (0,8 mmol [oder 19 mg] Natrium je Durchstechflasche). Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter natriumkontrollierter (natriumarmer/kochsalzarmer) Diät.

### **3. Wie ist Keppra anzuwenden?**

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen Keppra als intravenöse Infusion verabreichen. Keppra muss zweimal täglich verabreicht werden, morgens und abends, jeden Tag ungefähr zur gleichen Uhrzeit.

Die intravenöse Anwendung ist eine Alternative zur Einnahme. Sie können von den Filmtabletten oder der Lösung zum Einnehmen direkt zu der intravenösen Anwendung wechseln oder umgekehrt, ohne Anpassung der Dosis. Ihre Tagesdosis und die Häufigkeit der Anwendung bleiben gleich.

#### ***Begleittherapie und Monotherapie (ab 16 Jahre)***

#### **Erwachsene (≥ 18 Jahre) und Jugendliche (12 bis 17 Jahre) ab 50 kg Körpergewicht:**

Empfohlene Dosierung: zwischen 1 000 mg und 3 000 mg täglich

Zu Beginn der Behandlung mit Keppra wird Ihr Arzt Ihnen zunächst für zwei Wochen eine **niedrigere Dosis** verschreiben, bevor Sie die niedrigste Tagesdosis erhalten.

#### **Dosierung bei Kindern (4 bis 11 Jahre) und Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) unter 50 kg Körpergewicht:**

Empfohlene Dosierung: zwischen 20 mg pro kg Körpergewicht und 60 mg pro kg Körpergewicht täglich

#### **Art der Anwendung:**

Keppra ist zur intravenösen Anwendung.

Die empfohlene Dosis wird in mindestens 100 ml eines kompatiblen Verdünnungsmittels verdünnt und über 15 Minuten infundiert.

Für Ärzte und medizinisches Fachpersonal sind in Abschnitt 6 detailliertere Anleitungen zur korrekten Anwendung von Keppra enthalten.

#### **Dauer der Anwendung:**

- Es liegen keine Erfahrungen mit der intravenösen Anwendung von Levetiracetam über einen längeren Zeitraum als 4 Tage vor.

#### **Wenn Sie die Anwendung von Keppra abbrechen**

Bei Beendigung der Behandlung sollte Keppra schrittweise abgesetzt werden, um eine Erhöhung der Anfallshäufigkeit zu vermeiden. Sollte Ihr Arzt die Behandlung mit Keppra beenden, wird er/sie Ihnen genaue Anweisungen zum schrittweisen Absetzen der Anwendung geben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt oder suchen Sie Ihre nächstgelegene Notfallambulanz auf bei:**

- Schwäche, Gefühl von Benommenheit oder Schwindel oder Schwierigkeiten zu atmen, da dies Anzeichen einer schwerwiegenden allergischen (anaphylaktischen) Reaktion sein können
- Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge und Rachen (Quincke-Ödem)
- grippeähnlichen Symptomen und Ausschlag im Gesicht gefolgt von einem ausgedehnten Ausschlag mit hoher Temperatur, erhöhten Leberenzymwerten in Bluttests und erhöhter Anzahl einer bestimmten Art weißer Blutkörperchen (Eosinophilie) und vergrößerten Lymphknoten (Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen [DRESS])
- Symptomen wie geringe Urinmengen, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Verwirrtheit und Schwellungen der Beine, Knöchel oder Füße, da dies Anzeichen für eine plötzlich verringerte Nierenfunktion sein können
- Hautausschlag, der Blasen bilden kann und wie kleine Zielscheiben aussieht (dunkler Fleck in der Mitte umgeben von einem blasserem Bereich, der von einem dunklen Ring umgeben ist) (*Erythema multiforme*)
- ausgedehntem Ausschlag mit Blasen und abblättrender Haut, besonders um den Mund herum, an der Nase, an den Augen und im Genitalbereich (*Stevens-Johnson-Syndrom*)
- schwerwiegenderer Ausprägung eines Ausschlags, der eine Hautablösung an mehr als 30 % der Körperoberfläche hervorruft (*toxische epidermale Nekrolyse*)
- Anzeichen schwerwiegender geistiger Veränderung oder wenn jemand in Ihrem Umfeld Anzeichen von Verwirrtheit, Somnolenz (Schläfrigkeit), Amnesie (Gedächtnisverlust), Beeinträchtigung des Gedächtnisses (Vergesslichkeit), anormales Verhalten oder andere neurologische Symptome einschließlich unfreiwillige oder unkontrollierte Bewegungen bemerkt. Dies könnten Symptome einer Enzephalopathie sein.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Nasopharyngitis (Entzündungen des Nasen-Rachen-Raumes), Somnolenz (Schläfrigkeit), Kopfschmerzen, Müdigkeit und Schwindel. Zu Behandlungsbeginn oder bei einer Dosissteigerung können Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit, Müdigkeit und Schwindel häufiger auftreten. Im Laufe der Zeit sollten diese Nebenwirkungen jedoch schwächer werden.

**Sehr häufig:** kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Nasopharyngitis (Entzündungen des Nasen-Rachen-Raumes);
- Somnolenz (Schläfrigkeit), Kopfschmerzen.

**Häufig:** kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Anorexie (Appetitlosigkeit);
- Depression, Feindseligkeit oder Aggression, Angst, Schlaflosigkeit, Nervosität oder Reizbarkeit;
- Konvulsionen (Krämpfe), Gleichgewichtsstörungen, Schwindel (Gefühl der Wackeligkeit), Lethargie (Mangel an Energie und Begeisterungsfähigkeit), Tremor (unwillkürliches Zittern);
- Drehschwindel;
- Husten;
- Bauchschmerzen, Diarrhoe (Durchfall), Dyspepsie (Verdauungsstörungen), Erbrechen, Übelkeit;
- Rash (Hautausschlag);
- Asthenie (Schwächegefühl)/Müdigkeit.

**Gelegentlich:** kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- verminderte Anzahl an Blutplättchen, verminderte Anzahl an weißen Blutkörperchen;
- Gewichtsverlust, Gewichtszunahme;



- Suizidversuch und Suizidgedanken, mentale Störungen, anormales Verhalten, Halluzination, Wut, Verwirrtheit, Panikattacke, emotionale Instabilität/Stimmungsschwankungen, Agitiertheit;
- Amnesie (Gedächtnisverlust), Beeinträchtigung des Gedächtnisses (Vergesslichkeit), Koordinationsstörung/Ataxie (mangelnde Koordination der Bewegungen), Parästhesie (Kribbeln), Aufmerksamkeitsstörungen (Konzentrationsstörungen);
- Diplopie (Doppeltsehen), verschwommenes Sehen;
- erhöhte/anormale Werte eines Leberfunktionstests;
- Haarausfall, Ekzem, Juckreiz;
- Muskelschwäche, Myalgie (Muskelschmerzen);
- Verletzung.

**Selten:** kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen

- Infektion;
- verminderte Anzahl aller Arten von Blutkörperchen;
- Schwerwiegende allergische Reaktionen (DRESS, anaphylaktische Reaktion [schwerwiegende und bedeutende allergische Reaktion], Quincke-Ödem [Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge und Rachen]);
- verringerte Natriumkonzentration im Blut;
- Suizid, Persönlichkeitsstörungen (Verhaltensstörungen), anormales Denken (langsames Denken, Unfähigkeit sich zu konzentrieren);
- Fieberwahn (Delirium);
- Enzephalopathie (ein bestimmter krankhafter Zustand des Gehirns; siehe Unterabschnitt „Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt“ für eine ausführliche Beschreibung der Symptome);
- Verschlechterung von Anfällen oder Erhöhung ihrer Häufigkeit;
- unwillkürliche und nicht unterdrückbare, krampfartige Anspannungen von Muskeln, die Kopf, Rumpf und Gliedmaßen betreffen; Schwierigkeiten, Bewegungen zu kontrollieren, Hyperkinesie (Überaktivität);
- Veränderung des Herzrhythmus (Elektrokardiogramm);
- Pankreatitis (Entzündung der Bauchspeicheldrüse);
- Leberversagen, Hepatitis (Leberentzündung);
- plötzliche Verringerung der Nierenfunktion;
- Hautausschlag, der Blasen bilden kann und wie kleine Zielscheiben aussieht (dunkle Flecken in der Mitte umgeben von einem blässeren Bereich, der von einem dunklen Ring umgeben ist) (*Erythema multiforme*); ausgedehnter Ausschlag mit Blasen und abblättrender Haut, besonders um den Mund herum, an der Nase, an den Augen und im Genitalbereich (*Stevens-Johnson-Syndrom*), und eine schwerwiegendere Ausprägung, die eine Hautablösung an mehr als 30 % der Körperoberfläche hervorruft (*toxische epidermale Nekrolyse*);
- Rhabdomyolyse (Abbau von Muskelgewebe) und damit assoziierter erhöhter Kreatinphosphokinase im Blut. Die Häufigkeit bei japanischen Patienten ist bedeutend höher als bei nicht-japanischen Patienten;
- Hinken oder Schwierigkeiten beim Gehen;
- Kombination aus Fieber, Muskelsteifigkeit, instabilem Blutdruck und instabiler Herzfrequenz, Verwirrtheit und niedrigem Bewusstseinszustand (können Symptome des sogenannten *malignen neuroleptischen Syndroms* sein). Die Häufigkeit ist bei japanischen Patienten bedeutend höher als bei nicht-japanischen Patienten.

**Sehr selten:** kann bis zu 1 von 10 000 Behandelten betreffen

- wiederholte unerwünschte Gedanken oder Empfindungen oder der Drang, etwas immer und immer wieder zu tun (Zwangsstörung).

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist Keppra aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Durchstechflasche nach „EXP“ und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Keppra enthält

Der Wirkstoff ist Levetiracetam. 1 ml enthält 100 mg Levetiracetam.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Natriumacetat, Essigsäure 99 %, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke.

### Wie Keppra aussieht und Inhalt der Packung

Keppra Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat) ist eine klare, farblose Flüssigkeit.

Keppra Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist in einer Faltschachtel zu 10 Durchstechflaschen mit je 5 ml verpackt.

### Pharmazeutischer Unternehmer

UCB Pharma S.A., Allée de la Recherche 60, B-1070 Brüssel, Belgien.

### Hersteller

UCB Pharma S.A., Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgien.

oder Aesica Pharmaceuticals S.r.l., Via Praglia, 15, I-10044 Pianezza, Italien.

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### België/Belgique/Belgien

UCB Pharma S.A./NV  
Tel/Tél: + 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

### Lietuva

UCB Pharma Oy Finland  
Tel: + 358 9 2514 4231 (Suomija)

### Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma S.A./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

**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**

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)

**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 Romania 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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

**Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

Angaben zur korrekten Anwendung von Keppra sind in Abschnitt 3 enthalten.

1 Durchstechflasche Keppra Konzentrat enthält 500 mg Levetiracetam (5 ml eines 100-mg/ml-Konzentrats). Die zum Erreichen einer auf zwei Einzeldosen aufgeteilten Tagesdosis von 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg bzw. 3 000 mg empfohlene Herstellung und Anwendung von Keppra Konzentrat ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1. Herstellung und Anwendung von Keppra Konzentrat

Dosis	Entnahme-Volumen	Volumen des Verdünnungsmittels	Infusionsdauer	Häufigkeit der Anwendung	Gesamttagessdosis
250 mg	2,5 ml (eine halbe 5-ml-Durchstechflasche)	100 ml	15 Minuten	Zweimal täglich	500 mg/Tag
500 mg	5 ml (eine 5-ml-Durchstechflasche)	100 ml	15 Minuten	Zweimal täglich	1 000 mg/Tag
1 000 mg	10 ml (zwei 5-ml-Durchstechflaschen)	100 ml	15 Minuten	Zweimal täglich	2 000 mg/Tag
1 500 mg	15 ml (drei 5-ml-Durchstechflaschen)	100 ml	15 Minuten	Zweimal täglich	3 000 mg/Tag

Dieses Arzneimittel ist nur zur Einmalentnahme bestimmt, nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Haltbarkeit nach Verdünnung: Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort nach der Verdünnung verwendet werden. Sofern die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung der gebrauchsfertigen Zubereitung verantwortlich. Sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden hat, ist die gebrauchsfertige Zubereitung nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C aufzubewahren.

Nach Mischen mit den nachfolgend aufgeführten Verdünnungsmitteln ist Keppra Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung bei Aufbewahrung in PVC-Beuteln und unter kontrollierter Raumtemperatur (15 – 25 °C) über mindestens 24 Stunden physikalisch kompatibel und chemisch stabil.

Verdünnungsmittel:

- Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %)-Injektionslösung
- Ringer-Lactat-Injektionslösung
- Glukose 50 mg/ml (5 %)-Injektionslösung