LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Keppra 250 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 250 mg levetirasetaamia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.
Sininen, soikean muotoinen, jakouurteellinen tabletti, jonka pituus on 13 mm ja jonka toisella puolella on merkintä ”ucb” ja ”250”.
Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keppra on tarkoitettu ainoaksi epilepsialääkkeeksi paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoitoon aikuisille ja vähintään 16-vuotiaille nuorille, joilla on äskettäin diagnosoitu epilepsia.

Keppra on tarkoitettu lisälääkkeeksi
- epilepsiapotilaiden paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoitoon aikuisille, nuorille, lapsille ja imeväisikäisille 1 kuukauden iästä lähtien.
- nuoruusiän myoklonista epilepsiaa sairastavien potilaiden myoklonisten kohtausten hoitoon aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille.
- idiopaattista yleistynyttä epilepsiaa sairastavien potilaiden primaarisesti yleistyvien toonis-kloonisten kohtausten hoitoon aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille.

4.2 Annostus ja antotapa

<u>Annostus</u>

Paikallisalkuiset kohtaukset
Suositeltu annostus ainoana lääkkeenä (vähintään 16-vuotiaille) ja lisälääkkeenä on sama, kuten jäljempänä esitetään.

Kaikki käyttöaiheet

Aikuiset (≥ 18-vuotiaat) ja 12–17-vuotiaat nuoret (≥ 50 kg)

Aloitusannos on 500 mg kaksi kertaa päivässä. Lääkityksen voi aloittaa tällä annoksella jo ensimmäisestä hoitopäivästä lähtien. Aloitusannos voi kuitenkin olla pienempi 250 mg kaksi kertaa päivässä, jos lääkäri katsoo sen aiheelliseksi arvioituaan kohtausten vähenemistä mahdollisiin haittavaikutuksiin nähden. Annos voidaan kahden viikon jälkeen nostaa 500 mg:aan kaksi kertaa päivässä.

Kliinisestä vasteesta ja siedettävyydestä riippuen vuorokausiannos voidaan nostaa annokseen 1500 mg kaksi kertaa päivässä. Annosta voidaan muuttaa lisäämällä tai vähentämällä vuorokausiannosta 250 mg tai 500 mg kaksi kertaa päivässä 2-4 viikon välein.

12–17-vuotiaat nuoret (< 50 kg) ja vähintään 1 kuukauden ikäiset lapset

Lääkärin on määrättävä potilaalle hänen painonsa, ikänsä ja annoksensa perusteella sopivin lääkemuoto, pakkauskoko ja vahvuus. Katso painoon perustuvat annostusohjeet kohdasta *Pediatriset potilaat*.

Hoidon lopettaminen
Jos levetirasetaamihoito on lopetettava, lääkitystä on suositeltavaa vähentää asteittain (esim. yli 50 kg:n painoisilla aikuisilla ja nuorilla vähentämällä 500 mg kaksi kertaa päivässä 2-4 viikon välein; yli 6 kuukauden ikäisillä imeväisillä, alle 50 kg:n painoisilla lapsilla ja nuorilla annosta ei saa laskea enempää kuin 10 mg/kg kaksi kertaa päivässä kahden viikon välein; alle 6 kuukauden ikäisillä imeväisillä annosta ei saa laskea enempää kuin 7 mg/kg kaksi kertaa päivässä kahden viikon välein).

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat)

Iäkkäiden potilaiden annos suositellaan määritettäväksi munuaisten toimintakyvyn perusteella (ks. Munuaisten vajaatoiminta).

Munuaisten vajaatoiminta

Vuorokausiannos on yksilöitävä munuaisten toiminnan mukaan.

Aikuisille potilaille annos säädetään seuraavan taulukon mukaisesti. Annostaulukkoa varten tarvitaan arvio potilaan kreatiniinipuhdistumasta (CLcr) ml/min. Aikuisten ja vähintään 50 kg:n painoisten nuorten CLcr voidaan arvioida määrittämällä seerumin kreatiniinipitoisuus (mg/dl) ja sijoittamalla se seuraavaan kaavaan:

$$CL_{cr}\ (\text{ml/min}) = \frac{[140 - \text{ikä (vuosina)}] \times \text{paino (kg)}}{72 \times \text{seerumin kreatiniini (mg/dl)}}\ (\times 0{,}85 \text{ jos kyseessä on nainen})$$

Kreatiniinipuhdistuma suhteutetaan tämän jälkeen kehon pinta-alaan (BSA = body surface area) seuraavasti:

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

Annosmuutos munuaisten vajaatoiminnassa aikuisilla ja yli 50 kg:n painoisilla nuorilla potilailla:

Ryhmä	Kreatiniinipuhdistuma (ml/min/1,73 m^2)	Annos ja antotiheys
Normaali	≥ 80	500-1500 mg kahdesti päivässä
Lievä	50-79	500-1000 mg kahdesti päivässä
Keskivaikea	30-49	250-750 mg kahdesti päivässä
Vaikea	< 30	250-500 mg kahdesti päivässä
Myöhäisvaiheen munuaissairaus – dialyysipotilas [1]	-	500-1000 mg kerran päivässä [2]

[1] 750 mg levetirasetaamia on suositeltava aloitusannos ensimmäisenä hoitopäivänä.
[2] Dialyysin jälkeen suositellaan 250-500 mg:n lisäannosta.

Lapsille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, levetirasetaamin annos täytyy määrittää munuaisten toiminnan mukaisesti, sillä levetirasetaamin puhdistuma riippuu munuaisten toiminnasta. Suositus perustuu tutkimukseen aikuisilla munuaisten vajaatoimintapotilailla.

Nuorten, lasten ja imeväisikäisten CLcr (ml/min/1,73 m^2) voidaan arvioida määrittämällä seerumin kreatiniinipitoisuus (mg/dl) ja sijoittamalla se seuraavaan kaavaan (Schwartzin laskukaava):

$$CL_{cr}\ (ml/min/1{,}73\ m^2) = \frac{\text{Pituus (cm) x ks}}{\text{Seerumin kreatiniini (mg/dl)}}$$

ks = 0,45 täysiaikaisina syntyneistä vauvoista 1 vuoden ikään; ks = 0,55 alle 13-vuotiaat lapset ja nuoret tytöt; ks = 0,7 nuoret pojat

Annosmuutos munuaisten vajaatoiminnassa imeväisillä, lapsilla ja alle 50 kg:n painoisilla nuorilla potilailla:

Ryhmä	Kreatiniini-puhdistuma (ml/min/1,73 m^2)	Annos ja antotiheys [1]	
		1–<6 kuukauden ikäiset imeväiset	6–23 kuukauden ikäiset imeväiset, alle 50 kg:n painoiset lapset ja nuoret
Normaali	≥ 80	7–21 mg/kg (0,07–0,21 ml/kg) kahdesti päivässä	10–30 mg/kg (0,10–0,30 ml/kg) kahdesti päivässä
Lievä	50–79	7–14 mg/kg (0,07–0,14 ml/kg) kahdesti päivässä	10–20 mg/kg (0,10–0,20 ml/kg) kahdesti päivässä
Keskivaikea	30–49	3,5–10,5 mg/kg (0,035–0,105 ml/kg) kahdesti päivässä	5–15 mg/kg (0,05–0,15 ml/kg) kahdesti päivässä
Vaikea	< 30	3,5–7 mg/kg (0,035–0,07 ml/kg) kahdesti päivässä	5–10 mg/kg (0,05–0,10 ml/kg) kahdesti päivässä
Myöhäisvaiheen munuaissairaus -dialyysipotilas	-	7–14 mg/kg (0,07–0,14 ml/kg) kerran päivässä [2] [4]	10–20 mg/kg (0,10–0,20 ml/kg) kerran päivässä [3] [5]

[1] Keppra-oraaliliuosta tulee käyttää alle 250 mg:n annoksiin; annoksiin, jotka eivät ole 250 mg:n kerrannaisia (annossuositus ei ole saavutettavissa ottamalla useampia tabletteja); ja potilaille, jotka eivät voi niellä tabletteja.
[2] Kyllästysannosta 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) levetirasetaamia suositellaan ensimmäisenä hoitopäivänä.
[3] Kyllästysannosta 15 mg/kg (0,15 ml/kg) levetirasetaamia suositellaan ensimmäisenä hoitopäivänä.
[4] Dialyysin jälkeen suositellaan lisäannosta 3,5-7 mg/kg (0,035–0,07 ml/kg).
[5] Dialyysin jälkeen suositellaan lisäannosta 5-10 mg/kg (0,05–0,10 ml/kg).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa lievässä tai keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa. Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa kreatiniinipuhdistuma ei välttämättä anna todellista kuvaa munuaisten vajaatoiminnan asteesta. Tämän vuoksi suositellaan päivittäisen ylläpitoannoksen pienentämistä 50 %:lla, jos kreatiniinipuhdistuma on < 60 ml/min/1,73 m^2.

<u>Pediatriset potilaat</u>

Lääkärin on määrättävä potilaalle hänen ikänsä, painonsa ja annoksensa perusteella sopivin lääkemuoto, pakkauskoko ja vahvuus.

Tablettimuoto ei sovi imeväisikäisille ja alle 6-vuotiaille lapsille. Tälle ikäryhmälle suositellaan käytettäväksi Keppra-oraaliliuosta. Lisäksi saatavilla olevien tablettien vahvuudet eivät sovi aloitusannokseksi lapsille, joiden paino on vähemmän kuin 25 kg:a, jotka eivät voi niellä tabletteja tai annos on pienempi kuin 250 mg:aa. Kaikissa näissä tapauksissa tulee käyttää Keppra-oraaliliuosta.

Ainoana lääkkeenä

Keppran turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 16-vuotiaiden nuorten hoidossa ainoana lääkkeenä ei ole varmistettu.
Tietoja ei ole saatavilla.

16–17-vuotiaat nuoret (≥ 50 kg), joilla on paikallisalkuisia (sekundaarisesti yleistyviä tai yleistymättömiä) kohtauksia ja äskettäin diagnosoitu epilepsia.
Katso edellä kohta *Aikuiset (≥ 18-vuotiaat) ja 12–17-vuotiaat nuoret (≥ 50 kg).*

Lisälääkkeenä 6–23 kuukauden ikäisille imeväisille, 2-11-vuotiaille lapsille ja 12-17-vuotiaille nuorille (< 50 kg)

Keppra-oraaliliuos on suositeltavin lääkemuoto imeväisikäisille ja alle 6-vuotiaille lapsille.

Vähintään 6-vuotiaat lapset: Keppra-oraaliliuosta tulee käyttää alle 250 mg:n annoksiin; annoksiin, jotka eivät ole 250 mg:n kerrannaisia (annossuositus ei ole saavutettavissa ottamalla useampia tabletteja); ja potilaille, jotka eivät voi niellä tabletteja.
Kaikkiin käyttöaiheisiin tulee käyttää matalinta tehokasta annosta. Aloitusannos on 25 kg:n painoiselle lapselle tai nuorelle 250 mg kaksi kertaa päivässä ja enimmäisannos 750 mg kaksi kertaa päivässä.

Kaikissa käyttöaiheissa annos lapsille, jotka painavat 50 kg tai enemmän, on sama kuin aikuisille.
Katso tiedot kaikista käyttöaiheista edellä kohdasta *Aikuiset (≥ 18-vuotiaat) ja 12–17-vuotiaat nuoret (≥ 50 kg)*

Liitännäishoito 1–<6 kuukauden ikäisille imeväisille

Imeväisikäisten hoitoon käytettävä lääkemuoto on oraaliliuos.

Antotapa
Tabletit otetaan suun kautta, niellään riittävän nestemäärän kanssa joko aterian yhteydessä tai ilman. Suun kautta tapahtuvassa annostelussa levetirasetaamin kitkerä maku voi tuntua. Vuorokausiannos jaetaan kahteen yhtä suureen kerta-annokseen, kerta-annos otetaan kaksi kertaa päivässä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille pyrrolidonijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaisten vajaatoiminta
Levetirasetaamin käyttö munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä saattaa edellyttää annoksen pienentämistä. Potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, suositellaan munuaisten toimintakyvyn arviointia ennen annoksen valintaa (ks. kohta 4.2).

Akuutti munuaisvaurio
Levetirasetaamin käyttöön on joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa yhdistetty akuutti munuaisvaurio, jonka ilmenemisajankohta on vaihdellut muutamasta päivästä useisiin kuukausiin hoidon aloittamisesta.

Verisolumäärät
Levetirasetaamin annon yhteydessä, yleensä hoidon alussa, on joissakin harvinaisissa tapauksissa kuvattu verisolumäärien pienenemistä (neutropeniaa, agranulosytoosia, leukopeniaa, trombosytopeniaa ja pansytopeniaa). Täydellinen verenkuva tulisi määrittää, jos potilaalla ilmenee huomattavaa heikkoutta, kuumetta, uusiutuvia infektioita tai hyytymishäiriöitä (ks. kohta 4.8).

Itsemurha
Epilepsialääkkeiden (myös levetirasetaamin) käyttäjillä on raportoitu itsemurhia, itsemurhayrityksiä, itsetuhoajatuksia ja -käyttäytymistä. Satunnaistettujen, lumekontrolloitujen epilepsialääketutkimusten meta-analyysi osoitti itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen riskin vähäistä lisääntymistä. Riskin kasvun mekanismia ei tunneta.

Potilaita tulee seurata masennuksen ja/tai itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen varalta, ja asianmukaisen hoidon tarvetta tulee harkita. Potilaita (ja heidän omaisiaan) tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli masennusta ja/tai itsetuhoajatuksia tai -käyttäytymistä esiintyy.

Poikkeava ja aggressiivinen käyttäytyminen
Levetirasetaami voi aiheuttaa psykoottisia oireita ja poikkeavaa käyttäytymistä, kuten ärtyneisyyttä ja aggressiivisuutta. Levetirasetaamihoitoa saavia potilaita on seurattava merkittäviin mielialan ja/tai persoonallisuuden muutoksiin viittaavien psykiatristen oireiden varalta. Jos tällaista käyttäytymistä havaitaan, on harkittava hoidon mukauttamista tai asteittaista lopettamista. Jos harkitaan hoidon lopettamista, ks. kohta 4.2.

Kohtausten paheneminen
Levetirasetaami voi muiden epilepsialääkkeiden tavoin harvinaisissa tapauksissa lisätä kouristusten määrää tai niiden vaikeusastetta. Tätä paradoksaalista vaikutusta on raportoitu lähinnä ensimmäisen kuukauden kuluessa levetirasetaamin aloittamisesta tai annoksen suurentamisesta, ja se korjautuu lääkkeen lopettamisen tai annoksen pienentämisen jälkeen. Potilaita on neuvottava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriinsä, jos epilepsia pahenee.
Tehon puutteesta tai kohtausten pahenemisesta on raportoitu esimerkiksi potilailla, joiden epilepsiaan liittyy jänniteherkän natriumkanavan alfa-alayksikön 8 (SCN8A) mutaatioita.

Sydänsähkökäyrässä todettava QT-ajan pidentyminen
Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on havaittu harvinaisina tapauksina sydänsähkökäyrässä (EKG) todettavaa QT-ajan pidentymistä. Jos potilaalla on pidentynyt QTc-aika, jos potilasta hoidetaan samanaikaisesti QTc-aikaan vaikuttavilla lääkkeillä tai jos potilaalla on ennestään oleellinen sydänsairaus tai elektrolyyttihäiriöitä, levetirasetaamin käytössä on oltava varovainen.

Pediatriset potilaat
Tablettimuotoinen valmiste ei sovi imeväisikäisille ja alle 6-vuotiaille lapsille.

Saatavilla olevan tiedon perusteella vaikutuksia kasvuun ja puberteettiin lapsilla ei ole. Pitkäaikaiset vaikutukset lasten oppimiseen, älykkyyteen, kasvuun, umpierityksen, puberteettiin ja lisääntymiskykyyn eivät kuitenkaan ole selvillä.

Natriumsisältö
Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Epilepsialääkkeet
Kliinisten tutkimusten tulokset aikuisilla osoittavat, että levetirasetaami ei vaikuta seuraavien epilepsialääkkeiden pitoisuuksiin seerumissa: fenytoiini, karbamatsepiini, valproaatti, fenobarbitaali, lamotrigiini, gabapentiini, primidoni ja että mainitut epilepsialääkkeet eivät vaikuta levetirasetaamin farmakokinetiikkaan.

Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa ei havaittu lapsipotilailla, joille annettiin levetirasetaamia jopa 60 mg/kg/vrk ja tämä tulos vastaa havaintoja aikuisilla.
Retrospektiivinen arvio farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista 4-17-vuotiailla epilepsiaa sairastavilla lapsilla ja nuorilla vahvisti, että suun kautta annetun levetirasetaamin käyttö lisälääkityksenä ei vaikuttanut samanaikaisesti annettujen karbamatsepiinin ja valproaatin vakaan tilan pitoisuuksiin

seerumissa. Kuitenkin entsyymejä indusoivia epilepsialääkkeitä käyttävillä lapsilla levetirasetaamin puhdistuma kasvaa 20 %:lla. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Probenesidi
Probenesidin (aine, joka estää eritystä munuaistiehyistä) on osoitettu annoksella 500 mg neljästi päivässä pienentävän päämetaboliitin, mutta ei levetirasetaamin, munuaispuhdistumaa. Metaboliitin pitoisuudet jäävät kuitenkin pieniksi.

Metotreksaatti
Levetirasetaamin ja metotreksaatin samanaikaisen annon on raportoitu vähentävän metotreksaatin puhdistumaa, jolloin metotreksaatin pitoisuus veressä suurenee tai metotreksaatti säilyy veressä tavallista pitempään ja voi aiheuttaa toksisuutta. Veren metotreksaatti- ja levetirasetaamipitoisuuksia on seurattava tarkoin, jos potilas saa samanaikaista hoitoa näillä kahdella lääkeaineella.

Oraaliset ehkäisyvalmisteet ja muut farmakokineettiset yhteisvaikutukset
Levetirasetaami (1000 mg päivässä) ei vaikuttanut oraalisten ehkäisyvalmisteiden (etinyyliestradioli ja levonorgestreeli) farmakokinetiikkaan, eikä endokriinisiin muuttujiin (luteinisoiva hormoni ja progesteroni). Levetirasetaami (2000 mg päivässä) ei vaikuttanut digoksiinin eikä varfariinin farmakokinetiikkaan, protrombiiniajat pysyivät muuttumattomina. Yhteiskäyttö digoksiinin, oraalisten ehkäisyvalmisteiden ja varfariinin kanssa ei vaikuttanut levetirasetaamin farmakokinetiikkaan.

Laksatiivit
Alentuneesta levetirasetaamin tehosta on yksittäisiä raportteja, kun osmoottista laksatiivia, makrogolia, on annettu samanaikaisesti suun kautta otetun levetirasetaamin kanssa. Siksi makrogolia ei pidä ottaa suun kautta tuntia ennen levetirasetaamin ottoa tai tuntia sen jälkeen.

Ruoka ja alkoholi
Ruoka ei vaikuta levetirasetaamista imeytyvään määrään, mutta imeytymisnopeus hidastuu hieman. Tietoja levetirasetaamin ja alkoholin yhteisvaikutuksesta ei ole.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi
Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee antaa asiantuntijan neuvontaa. Levetirasetaamihoitoa on arvioitava, kun nainen suunnittelee raskautta. Kaikkien epilepsialääkkeiden tavoin myös levetirasetaamin äkillistä keskeyttämistä on vältettävä, sillä se voi aiheuttaa läpilyöntikohtauksia (*breakthrough*), joilla voi puolestaan olla vakavia seurauksia naiselle ja syntymättömälle lapselle. Monoterapiaa on suosittava aina kuin mahdollista, koska hoitoon useilla epilepsialääkkeillä voi käytetyistä epilepsialääkkeistä riippuen liittyä monoterapiaan verrattuna korkeampi synnynnäisten epämuodostumien riski.

Raskaus
Huomattava määrä markkinoille tulon jälkeistä tietoa raskaana olevista naisista, jotka altistuivat levetirasetaamimonoterapialle (yli 1800, joista yli 1500 altistui raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana), ei viittaa vakavien synnynnäisten epämuodostumien riskin lisääntymiseen. Levetirasetaamimonoterapialle kohdussa altistuneiden lasten neurologisesta kehityksestä on saatavilla vain vähän tietoa. Tiedot kahdesta ei-kokeellisesta väestöpohjaisesta rekisteritutkimuksesta, jotka tehtiin pääosin samasta pohjoismaisesta tietoaineistosta ja johon kuului yli 1 000 epilepsiaa sairastavalle äidille syntynyttä lasta, jotka olivat raskauden aikana altistuneet levetirasetaamimonoterapialle, eivät viittaa autismikirjon häiriöiden tai älyllisen kehitysvammaisuuden riskin lisääntymiseen verrattuna epilepsiaa sairastaville äideille syntyneisiin lapsiin, jotka eivät olleet altistuneet epilepsialääkkeille kohdussa. Levetirasetaamiryhmän lasten keskimääräinen seuranta-aika oli lyhyempi kuin epilepsialääkkeille altistumattomien lasten seuranta-aika (esim. 4,4 vuotta vs. 6,8 vuotta yhdessä tutkimuksessa).
Levetirasetaamia voi käyttää raskauden aikana, jos sitä huolellisen arvioinnin jälkeen pidetään kliinisesti tarpeellisena. Tällaisessa tapauksessa suositellaan pienintä tehokasta annosta.

Raskaudenaikaiset fysiologiset muutokset voivat vaikuttaa levetirasetaamin pitoisuuteen. Levetirasetaamipitoisuuden pienenemistä plasmassa on havaittu raskauden aikana. Pieneneminen on voimakkaampaa raskauden viimeisen kolmanneksen aikana (enimmillään 60 % pitoisuudesta ennen raskautta). Levetirasetaamia saavien raskaana olevien naisten asianmukainen hoito tulee taata.

Imetys
Levetirasetaami erittyy äidinmaitoon, joten imettämistä ei suositella. Mikäli imetyksen aikana tarvitaan levetirasetaamihoitoa, tulisi hoidon hyödyt ja riskit punnita rintaruokinnan tärkeys huomioiden.

Hedelmällisyys
Eläinkokeissa ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Kliinisiä tietoja ei ole, joten mahdollista riskiä ihmiselle ei tiedetä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Levetirasetaamilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Koska yksilöllinen herkkyys vaihtelee, jotkut potilaat saattavat olla etenkin hoidon alussa tai annosta suurennettaessa uneliaita tai kokea muita keskushermostoon liittyviä oireita. Tämän vuoksi näille potilaille suositellaan varovaisuutta tarkkuutta vaativissa tehtävissä, esim. autolla ajamisen ja koneiden käytön yhteydessä. Potilaita kehotetaan välttämään autolla ajoa ja koneiden käyttämistä kunnes on todettu, että heidän kykynsä tehdä näitä tehtäviä ei ole heikentynyt.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuustietojen yhteenveto

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat nenänielun tulehdus, uneliaisuus, päänsärky, väsymys ja heitehuimaus. Seuraava haittavaikutusprofiili perustuu yhdistettyihin tutkimustuloksiin lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista, jotka kattoivat valmisteen kaikki käyttöaiheet. Yhteensä 3416 potilasta sai levetirasetaamihoitoa. Näitä tietoja on täydennetty levetirasetaamihoitoa koskevilla tuloksilla vastaavista avoimista jatkotutkimuksista sekä valmisteen markkinoilletulon jälkeisillä kokemuksilla. Levetirasetaamin turvallisuusprofiili on yleisesti ottaen samankaltainen kaikissa ikäryhmissä (aikuis- ja lapsipotilailla) sekä kaikissa valmisteelle hyväksytyissä epilepsian käyttöaiheissa.

Haittavaikutustaulukko

Kliinisistä tutkimuksista (aikuisilla, nuorilla, lapsilla ja yli 1 kuukauden ikäisillä imeväisillä) ja markkinoille tulon jälkeisestä seurannasta kertyneet tiedot haittavaikutuksista on lueteltu ohessa kohde-elimien ja haittavaikutuksen yleisyyden mukaisesti. Haittavaikutukset on esitetty vakavuudeltaan alenevassa järjestyksessä, ja niiden yleisyys on ilmaistu seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ja hyvin harvinainen (< 1/10 000).

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Yleisyysluokka				
	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Infektiot	Nenänielun tulehdus			Infektio	
Veri ja imukudos			Trombosytopenia, leukopenia	Pansytopenia, neutropenia, agranulosytoosi	

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Yleisyysluokka				
	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Immuuni-järjestelmä				Lääkeaine-ihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (DRESS)[1], yliherkkyys (myös angioedeema ja anafylaksia)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Syömishäiriö	Painonlasku, painonnousu	Hyponatremia	
Psyykkiset häiriöt		Masennus, vihamielisyys/ aggressiivisuus, ahdistuneisuus, unettomuus, hermostuneisuus/ ärtyneisyys	Itsemurhayritys, itsemurha-ajatukset, psykoottinen häiriö, poikkeava käyttäytyminen, aistiharha, vihantunne, sekavuustila, paniikkikohtaus, affektilabiilius/ mielialanvaihtelut, agitaatio	Itsemurha, persoonallisuus-häiriö, poikkeavat ajatukset, delirium	Pakko-oireinen häiriö[2]
Hermosto	Uneliaisuus, päänsärky	Kouristus, tasapainohäiriö, heitehuimaus, letargia, vapina	Muistinmenetys, muistin heikkeneminen, koordinaatiohäiriö/ ataksia, tuntoharhat, tarkkaavaisuuden häiriintyminen	Koreoatetoosi, dyskinesia, hyperkinesia, kävelyn häiriö, enkefalopatia, kohtausten paheneminen, pahanlaatuinen neurolepti-oireyhtymä[3]	
Silmät			Kaksoiskuvat, näön hämärtyminen		
Kuulo ja tasapainoelin		Kiertohuimaus			
Sydän				Sydänsähkö-käyrässä todettava pidentynyt QT-aika	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä			
Ruoansulatus-elimistö		Vatsakipu, ripuli, dyspepsia, oksentelu, pahoinvointi		Haimatulehdus	
Maksa ja sappi			Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeista	Maksan vajaatoiminta, maksatulehdus	

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Yleisyysluokka				
	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma	Hiustenlähtö, ekseema, kutina	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme	
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihasheikkous, lihaskipu	Rabdomyolyysi ja veren kreatiinikinaasi-pitoisuuden suureneminen[(3)]	
Munuaiset ja virtsatiet				Akuutti munuaisvaurio	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Voimattomuus/ väsymys			
Vammat ja myrkytykset			Vamma		

[(1)] Katso Kuvaus joistakin haittavaikutuksista.
[(2)] Hyvin harvinaisissa tapauksissa pakko-oireinen häiriö (OCD) on kehittynyt potilaille, joilla on ollut anamneesissa pakko-oireinen häiriö tai muita psyykkisiä häiriöitä. Näitä tapauksia on havaittu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa.
[(3)] Merkitsevästi yleisempi japanilaispotilailla kuin muilla potilailla.

Kuvaus joistakin haittavaikutuksista

Useisiin elimiin vaikuttavat yliherkkyysreaktiot
Levetirasetaamilla hoidetuilla potilailla on harvoin raportoitu useisiin elimiin vaikuttavia yliherkkyysreaktioita (tunnetaan myös nimellä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä [DRESS]), joiden kliiniset ilmenemismuodot voivat kehittyä 2–8 viikkoa hoidon aloittamisen jälkeen. Reaktioiden ilmenemismuoto vaihtelee, mutta tyypillisesti niihin liittyy kuumetta, ihottumaa, kasvojen turvotusta, lymfadenopatioita ja hematologisia poikkeavuuksia, ja näihin reaktioihin voi liittyä eri elinjärjestelmiä, enimmäkseen maksa. Jos useisiin elimiin vaikuttavaa yliherkkyysreaktiota epäillään, levetirasetaamin käyttö on keskeytettävä.

Syömishäiriön riski on suurempi, kun levetirasetaamia annetaan yhdessä topiramaatin kanssa. Useissa alopesiatapauksissa hiukset kasvoivat takaisin, kun levetirasetaamin käyttö keskeytettiin. Joissakin pansytopeniatapauksissa todettiin luuydinlama.

Enkefalopatiatapauksia ilmeni yleensä hoidon alussa (muutamasta päivästä joihinkin kuukausiin hoidon aloittamisesta), ja ne hävisivät hoidon lopettamisen jälkeen.

Pediatriset potilaat

Levetirasetaamihoitoa on annettu sekä lumekontrolloiduissa että avoimissa jatkotutkimuksissa yhteensä 190:lle 1 kk–≤ 4-vuotiaalle lapsipotilaalle. Näistä potilaista 60 sai levetirasetaamihoitoa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa. Ikäryhmässä 4–16 vuotta levetirasetaamihoitoa on saanut yhteensä 645 lapsipotilasta sekä lumekontrolloiduissa että avoimissa jatkotutkimuksissa. Näistä potilaista 233 sai levetirasetaamihoitoa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa. Markkinoilletulon jälkeen saadut kokemukset levetirasetaamin käytöstä täydentävät näiden molempien pediatristen ikäryhmien tutkimustuloksia.

Lisäksi valmisteen myyntiluvan saamisen jälkeen on tehty tutkimus, jossa levetirasetaamille altistettiin 101 alle 1-vuotiasta imeväistä. Levetirasetaamilla ei tunnistettu mitään uusia turvallisuusseikkoja epilepsiaa sairastaneilla alle 1-vuotiailla imeväisillä.

Levetirasetaamin haittavaikutusprofiili on yleensä samankaltainen kaikissa ikäryhmissä ja kaikissa valmisteelle hyväksytyissä epilepsian käyttöaiheissa. Lapsipotilaita koskeneet turvallisuustulokset lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista olivat yhdenmukaiset aikuisten turvallisuusprofiilin kanssa lukuun ottamatta käyttäytymiseen ja psyykeen kohdistuneita haittavaikutuksia, jotka olivat yleisempiä lapsilla kuin aikuisilla. 4–16-vuotiailla lapsilla ja nuorilla raportoitiin muita ikäryhmiä tai kokonaisturvallisuusprofiilia useammin oksentelua (hyvin yleinen, 11,2 %), agitaatiota (yleinen, 3,4 %), mielialanvaihteluja (yleinen, 2,1 %), affektilabiiliutta (yleinen, 1,7 %), aggressiivisuutta (yleinen, 8,2 %), poikkeavaa käyttäytymistä (yleinen, 5,6 %) ja letargiaa (yleinen, 3,9 %). Pikkulapsilla ja lapsilla ikäryhmässä 1 kk–≤ 4 v raportoitiin muita ikäryhmiä tai kokonaisturvallisuusprofiilia enemmän ärtyneisyyttä (hyvin yleinen, 11,7 %) ja koordinaatiohäiriöitä (yleinen, 3,3 %).

Lapsipotilailla tehdyssä kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa turvallisuustutkimuksessa, jonka oli tarkoitus osoittaa valmisteen yhdenvertaisuus (non-inferiority), arvioitiin levetirasetaamin kognitiivisia ja neuropsykologisia vaikutuksia paikallisalkuisia kohtauksia saavilla 4–16-vuotiailla lapsilla. Siinä todettiin, että Keppra ei eronnut (oli yhdenvertainen) lumelääkkeestä lähtöryhmissä pysyneiden Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite -pisteiden muutoksessa lähtötilanteeseen nähden. Käytökselliseen ja emotionaaliseen toimintakykyyn liittyvät tulokset osoittivat aggressiivisen käyttäytymisen pahentuneen levetirasetaamihoitoa saaneilla potilailla, mikä mitattiin standardoidusti ja systemaattisesti validoitua menetelmää (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist) käyttäen. Levetirasetaamihoitoa avoimessa pitkäkestoisessa jatkotutkimuksessa saaneilla potilailla ei kuitenkaan keskimääräisesti esiintynyt käytöksellisen ja emotionaalisen toimintakyvyn huononemista, etenkään heidän aggressiivista käyttäytymistä osoittavat mittarinsa eivät olleet huonontuneet lähtötilanteeseen nähden.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Keppran yliannoksilla on ilmaantunut uneliaisuutta, kiihtymystä, vihamielisyyttä, tajunnantason laskua, hengityslamaa ja koomaa.

Yliannostuksen hoito

Akuuteissa yliannostustapauksissa voidaan mahalaukku tyhjentää mahahuuhtelulla tai oksennuttamalla. Levetirasetaamille ei ole spesifistä vastalääkettä. Yliannoksen hoito on oireenmukaista ja hemodialyysia voidaan käyttää. Dialyysin hyötyosuus on 60 % levetirasetaamille ja 74 % päämetaboliitille.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: epilepsialääkkeet, muut epilepsialääkkeet, ATC-koodi: N03AX14.

Vaikuttava aine, levetirasetaami, on pyrrolidonijohdos (α-etyyli-2-okso-1-pyrrolidiiniasetamidin S-enantiomeeri). Se ei ole kemiallisesti sukua muille tunnetuille antiepileptisesti vaikuttaville lääkeaineille.

Vaikutusmekanismi

Levetirasetaamin vaikutusmekanismia ei ole vielä tarkalleen selvitetty. *In vitro* ja *in vivo* tehdyt kokeet viittaavat siihen, että levetirasetaami ei vaikuta solun perusominaisuuksiin eikä normaaliin neurotransmissioon.
In vitro tehdyt kokeet osoittavat, että levetirasetaami vaikuttaa neuronien Ca^{2+}-ionikonsentraatioon estämällä osittain N-tyypin Ca^{2+}-virtausta ja vähentämällä Ca^{2+}-ionien vapautumista neuronivarastoista. Lisäksi se kumoaa osittain sinkin ja ß-karboliinien aikaansaamaa GABA- ja glysiinivälitteisen virtauksen vähenemistä. Levetirasetaamin on todettu *in vitro* tehdyissä kokeissa sitoutuvan spesifiseen kohtaan jyrsijän aivokudoksessa. Tämä sitoutumiskohta on synapsirakkulan proteiini 2A, jonka uskotaan osallistuvan vesikkelifuusioon ja neurotransmitterin eksosytoosiin. Levetirasetaamilla ja samantyyppisillä analogeilla on todettu saman luokan affiniteetti sitoutumisessa synaptiseen rakkulaproteiiniin 2A, mikä korreloi niiden kouristuksenestotehoon hiiren audiogeenisessä epilepsiamallissa. Tämä havainto viittaa siihen, että levetirasetaamin ja rakkulaproteiinin 2A vuorovaikutus näyttää olevan osallisena tämän lääkkeen antiepileptisessa vaikutuksessa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Levetirasetaami estää useissa eläinmalleissa paikallisalkuisia ja primaaristi yleistyviä kohtauksia, mutta sillä ei ole kouristuksia edistävää vaikutusta. Päämetaboliitti on inaktiivinen. Ihmisellä tehokkuus sekä paikallisalkuisissa että yleistyvissä epileptisissä tiloissa (epilepsian kaltaiset purkaukset / vilkkuvalon aiheuttama vaste) vahvistaa levetirasetaamin laajan farmakologisen tehon.

Kliininen teho ja turvallisuus

Lisälääkkeenä epilepsiapotilaiden paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoidossa aikuisilla, nuorilla, lapsilla ja vähintään 1 kuukauden ikäisillä imeväisillä

Levetirasetaamin teho on osoitettu aikuisilla kolmessa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joissa levetirasetaamia annettiin 1000 mg, 2000 mg tai 3000 mg päivässä jaettuna kahteen osa-annokseen ja hoidon kesto oli jopa 18 viikkoa. Yhdistetyn analyysin mukaan prosenttiosuus potilaista, joilla paikallisalkuisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 % lähtöarvosta, kun käytettiin vakaata annosta (12/14 viikkoa) oli 27,7 % levetirasetaamiannoksen ollessa 1000 mg, 31,6 % levetirasetaamiannoksen ollessa 2000 mg ja 41,3 % levetirasetaamiannoksen ollessa 3000 mg. Lumelääkettä saaneiden ryhmässä vastaava prosenttiosuus oli 12,6 %.

Pediatriset potilaat

Levetirasetaamin teho on osoitettu lapsilla (4-16-vuotiailla) kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 198 potilasta ja hoidon kesto oli 14 viikkoa. Tässä tutkimuksessa potilaat saivat levetirasetaamia vakaalla annoksella 60 mg/kg päivässä (kahdesti päivässä annosteltuna).
44,6 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä ja 19,6 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä paikallisalkuisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 % lähtöarvosta. Hoidon jatkuessa pitkäkestoisesti 11,4 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 6 kuukauteen ja 7,2 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 1 vuoteen.

Levetirasetaamin tehoa tutkittiin lapsipotilailla (iältään 1 kuukaudesta alle 4-vuotiaisiin) kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa oli mukana 116 potilasta ja jossa hoito kesti 5 päivää. Potilaille määrättiin tässä tutkimuksessa vuorokausiannos 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg tai 50 mg/kg oraaliliuosta heidän ikäänsä perustuvan titrausohjelman mukaisesti. Tässä tutkimuksessa annos 20 mg/kg/vrk titrattiin annokseen 40 mg/kg/vrk iältään kuukauden, mutta alle kuuden kuukauden ikäisille imeväisille, ja annos 25 mg/kg/vrk titrattiin annokseen 50 mg/kg/vrk imeväisille ja lapsille, jotka olivat iältään kuudesta kuukaudesta alle neljään vuoteen. Kokonaisvuorokausiannos annettiin kahteen päivän aikana annettavaan annokseen jaettuna.
Tehon ensisijainen mittari oli vasteen saaneiden määrä (niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joiden paikallisalkuisten kouristusten esiintymistiheys väheni ≥ 50 % lähtötilanteeseen nähden), minkä arvioi sokkoutettu arvioija keskitetysti 48 tunnin video-EEG:n perusteella. Tehon analyysi tehtiin 109 potilaasta, joista oli vähintään 24 tunnin video-EEG sekä lähtötilanteesta että arviointijaksoilta. Vasteen saaneita katsottiin olevan 43,6 % levetirasetaamihoitoa saaneista potilaista ja 19,6 % lumelääkettä saaneista potilaista. Tulokset olivat yhdenmukaiset koko ikäryhmässä. Kun hoitoa jatkettiin pitkäkestoisesti, 8,6 % potilaista oli kohtauksettomia vähintään 6 kuukauden ajan ja 7,8 % oli kohtauksettomia vähintään vuoden ajan.
Lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa levetirasetaamille on altistettu 35 alle 1-vuotiasta imeväistä, joilla oli paikallisalkuisia kohtauksia. Näistä potilaista vain 13 oli alle 6 kuukauden ikäisiä.

Ainoana epilepsialääkkeenä paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoidossa vähintään 16-vuotiailla potilailla, joilla on äskettäin diagnosoitu epilepsia

Levetirasetaamin teho ainoana epilepsialääkkeenä osoitettiin kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa tutkimuksessa, jossa levetirasetaamia verrattiin säädellysti karbamatsepiinia vapauttavaan lääkevalmisteeseen (ei huonompi kuin vertailu) 576:lla vähintään 16-vuotiaalla potilaalla, joilla on äskettäin diagnosoitu epilepsia. Potilailla piti esiintyä provosoimattomia paikallisalkuisia kohtauksia tai pelkästään yleistyneitä toonis-kloonisia kohtauksia. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko säädellysti karbamatsepiinia vapauttavaa lääkevalmistetta 400-1200 mg päivässä tai levetirasetaamia 1000-3000 mg päivässä ja vasteesta riippuen hoidon kesto oli jopa 121 viikkoa.
6 kuukauden kohtaukseton jakso saatiin 73,0 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä ja 72,8 %:lla potilaista karbamatsepiiniryhmässä; absoluuttinen ero hoitojen välillä oli 0,2 % (95 % CI: −7,8; 8,2). Yli puolella tutkimushenkilöistä kohtauksia ei esiintynyt 12 kuukauden aikana (56,6 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä ja 58,5 %:lla potilaista karbamatsepiiniryhmässä).

Kliinistä hoitokäytäntöä noudattavassa tutkimuksessa voitiin osalta potilaista, joilla levetirasetaamilla saatiin lisälääkkeenä hyvä vaste, purkaa muu samanaikainen epilepsialääkitys (36 aikuista potilasta 69:stä).

Lisälääkkeenä nuoruusiän myoklonista epilepsiaa sairastavien potilaiden myoklonisten kohtausten hoidossa aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla

Levetirasetaamin teho osoitettiin 16 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa vähintään 12-vuotiailla potilailla, joilla on idiopaattinen yleistynyt epilepsia ja myoklonisia kohtauksia erilaisissa oireyhtymissä. Suurimmalla osalla potilaista oli nuoruusiän myokloninen epilepsia.
Tässä tutkimuksessa 58,3 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä (annos 3000 mg päivässä jaettuna kahteen osa-annokseen) ja 23,3 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä myoklonisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 %. Hoidon jatkuessa pitkäkestoisesti 28,6 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 6 kuukauteen ja 21,0 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 1 vuoteen.

Lisälääkkeenä idiopaattista yleistynyttä epilepsiaa sairastavien potilaiden primaarisesti yleistyvien toonis-kloonisten kohtausten hoidossa aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla

Levetirasetaamin teho osoitettiin 24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa aikuisilla, nuorilla ja pienellä määrällä lapsia, joilla on idiopaattinen yleistynyt epilepsia ja primaarisesti yleistyviä toonis-kloonisia kohtauksia erilaisissa oireyhtymissä (nuoruusiän

myokloninen epilepsia, nuoruusiän poissaoloepilepsia, lapsuusiän poissaoloepilepsia tai epilepsia jossa grand mal -kohtauksia esiintyy herätessä). Tässä tutkimuksessa levetirasetaamia annettiin aikuisille ja nuorille 3000 mg päivässä ja lapsille 60 mg/kg päivässä jaettuna kahteen osa-annokseen. 72,2 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä ja 45,2 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä primaarisesti yleistyvien toonis-kloonisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 %. Hoidon jatkuessa pitkäkestoisesti 47,4 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 6 kuukauteen ja 31,5 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 1 vuoteen.

5.2 Farmakokinetiikka

Levetirasetaami on hyvin liukeneva ja hyvin läpäisevä yhdiste. Farmakokinetiikka on lineaarinen ja sekä yksilöiden välinen että yksilöllinen vaihtelu on vähäistä. Puhdistuma ei muutu toistuvassa annostuksessa. Sukupuolen, rodun tai vuorokausirytmin aiheuttamaa vaihtelua ei ole todettu. Farmakokinetiikka on samanlainen terveillä vapaaehtoisilla ja epilepsiaa sairastavilla potilailla.

Levetirasetaamin täydellisestä ja lineaarisesta imeytymisestä johtuen plasman lääkeainepitoisuus voidaan ennustaa suoraan oraalisesta annoksesta mg/kg. Tämän vuoksi plasman levetirasetaamipitoisuutta ei tarvitse seurata.

Aikuisilla ja lapsilla on osoitettu merkittävä korrelaatio syljen ja plasman pitoisuuksien välillä (syljen ja plasman pitoisuuksien suhde oli välillä 1–1,7 oraalisella tabletilla ja oraaliliuoksella 4 tuntia annoksen ottamisen jälkeen).

<u>Aikuiset ja nuoret</u>

<u>Imeytyminen</u>

Levetirasetaami imeytyy oraalisesti annettuna nopeasti ja sen hyötyosuus on lähes 100 %. Huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutetaan 1,3 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Plasmapitoisuuden vakaa tila saavutetaan kahden päivän kuluttua lääkityksen aloittamisesta, kun lääkeannos otetaan kaksi kertaa päivässä.
Huippupitoisuus (C_{max}) on tavallisesti 31 µg/ml 1000 mg:n kerta-annoksen jälkeen ja vastaavasti 43 µg/ml annoksen 1000 mg kahdesti päivässä jälkeen.
Imeytyvän määrän osuus on annoksesta riippumaton eikä ruoka vaikuta siihen.

<u>Jakautuminen</u>

Tietoa lääkkeen jakautumisesta ihmisen kudoksiin ei ole.
Levetirasetaami ja sen päämetaboliitti eivät sitoudu merkittävästi plasman proteiineihin (< 10 %).
Levetirasetaamin jakaantumistilavuus on noin 0,5-0,7 l/kg, mikä vastaa elimistön koko nestetilavuutta.

<u>Biotransformaatio</u>

Levetirasetaamista metaboloituu ihmisessä vain pieni osuus. Päämetaboliareitti (24 % annoksesta) on asetamidiryhmän entsymaattinen hydrolyysi. Päämetaboliitin, ucb L057, muodostuminen ei tapahdu maksan sytokromi P_{450}-isoentsyymien avulla. Asetamidiryhmän hydrolyysi tapahtuu useissa eri kudoksissa, kuten verisoluissa. Metaboliitti ucb L057 on farmakologisesti inaktiivinen.

Lisäksi on identifioitu kaksi muuta metaboliittia. Toinen muodostuu pyrrolidiinirenkaan hydrolysoituessa (1,6 % annoksesta) ja toinen pyrrolidiinirenkaan avautuessa (0,9 % annoksesta). Muiden tunnistamattomien metaboliittien osuus on vain 0,6 % annoksesta.

Enantiomeerin muuttumista toiseen muotoon ei tapahdu levetirasetaamille tai sen päämetaboliitille *in vivo*.

In vitro -interaktiotutkimukset ovat osoittaneet, että levetirasetaami ja sen päämetaboliitti eivät estä tärkeimpiä maksan sytokromi P_{450}-isoentsyymejä (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 1A2),

glukuronyylitransferaaseja (UGT1A1 ja UGT1A6) eivätkä vaikuta ihmisen epoksidihydroksylaasin aktiivisuuteen. Levetirasetaami ei vaikuta myöskään valproaatin glukuronidaatioon *in vitro*. Levetirasetaamilla oli vähän tai ei lainkaan vaikutusta CYP1A2-, SULT1E1- tai UGT1A1-maksaentsyymeihin ihmisen maksasoluviljelmässä. Levetirasetaami indusoi lievästi CYP2B6- ja CYP3A4-entsyymejä. *In vitro* ja *in vivo* -yhteisvaikutustutkimukset oraalisten ehkäisyvalmisteiden, digoksiinin ja varfariinin kanssa osoittavat, ettei merkittävää entsyymi-induktiota *in vivo* ole odotettavissa. Tästä johtuen Keppran interaktiot muiden lääkeaineiden kanssa (tai päinvastoin) ovat epätodennäköisiä.

Eliminaatio

Puoliintumisaika plasmassa on aikuisilla 7±1 tuntia eikä se muutu annoksen tai antotavan muuttuessa eikä toistuvan annostelun yhteydessä. Kokonaispuhdistuman keskiarvo on 0,96 ml/min/kg.

Eritys tapahtuu pääosin virtsaan, keskimäärin 95 % annoksesta (noin 93 % annoksesta on erittynyt 48 tunnin aikana). Ulosteeseen erittyy vain 0,3 % annoksesta.
Ensimmäisen 48 tunnin aikana levetirasetaamista erittyy virtsaan kumulatiivisesti 66 % annoksesta ja vastaavasti päämetaboliitista 24 %.
Levetirasetaamin munuaispuhdistuma on 0,6 ml/min/kg ja ucb L057:n 4,2 ml/min/kg. Tämä osoittaa, että levetirasetaami erittyy suodattumalla munuaiskeräsistä, mutta imeytyy takaisin munuaistiehyistä ja että päämetaboliitti erittyy samoin munuaiskeräsistä suodattumalla mutta sen lisäksi myös aktiivisesti munuaistiehyistä. Levetirasetaamin eritys on suhteessa kreatiniinipuhdistumaan.

Iäkkäät

Iäkkäillä puoliintumisaika on pidentynyt noin 40 % (10-11 tuntia). Tämä johtuu iäkkäiden munuaistoiminnan heikkenemisestä (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Levetirasetaamin ja sen päämetaboliitin kokonaispuhdistuma on verrannollinen kreatiniinipuhdistumaan. Sen vuoksi potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, suositellaan Keppran päivittäisen ylläpitoannoksen pienentämistä potilaan kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Vastaavasti aikuisilla myöhäisvaiheen munuaispotilailla, joilla oli anuria, puoliintumisaika oli noin 25 tuntia dialyysien välisenä aikana ja 3,1 tuntia dialyysin aikana.
Tavanomaisen 4 tuntia kestävän dialyysin aikana poistui 51 % levetirasetaamista.

Maksan vajaatoiminta

Lievä ja keskivaikea maksan vajaatoiminta eivät vaikuta merkitsevästi levetirasetaamin puhdistumaan. Useimmilla vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla levetirasetaamin puhdistuma on pienentynyt yli 50 %, mikä johtuu samanaikaisesta munuaisten vajaatoiminnasta (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Lapset (4-12-vuotiaat)

Levetirasetaamin puoliintumisaika epilepsiaa sairastavilla lapsilla (6-12-vuotiailla) oli 6,0 tuntia suun kautta annetun kerta-annoksen (20 mg/kg) jälkeen. Potilaan painoon suhteutettu kokonaispuhdistuma oli 30 % suurempi kuin aikuisilla epilepsiapotilailla.

Levetirasetaami imeytyi nopeasti epilepsiaa sairastavilla lapsilla (4-12-vuotiailla) toistuvan oraalisen annostelun jälkeen (20-60 mg/kg/vrk). Huippupitoisuus plasmassa havaittiin 0,5-1 tunnin kuluttua annostelun jälkeen. Huippupitoisuus plasmassa ja AUC-arvo kasvoivat lineaarisesti ja annoksesta

riippuvaisesti. Eliminaation puoliintumisaika oli keskimäärin 5 tuntia. Näennäinen puhdistuma oli 1,1 ml/min/kg.

Imeväiset ja lapset (1 kk–4 vuotta)

Levetirasetaami imeytyi nopeasti ja huippupitoisuudet plasmassa havaittiin noin 1 tunti annostelun jälkeen, kun epilepsiaa sairastaville lapsille (1 kk–4 vuotta) annettiin kerta-annos (20 mg/kg) 100 mg/ml oraaliliuosta. Farmakokineettiset tulokset osoittivat, että puoliintumisaika oli lyhyempi (5,3 tuntia) kuin aikuisilla (7,2 tuntia) ja näennäinen puhdistuma nopeampi (1,5 ml/min/kg) kuin aikuisilla (0,96 ml/min/kg).

Iältään 1 kuukaudesta 16-vuotiaisiin potilaisiin perustuva populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että paino korreloi merkittävästi näennäisen puhdistuman kanssa (puhdistuma suureni, kun paino lisääntyi) sekä näennäisen jakaantumistilavuuden kanssa. Myös ikä vaikutti kumpaankin muuttujaan. Tämä vaikutus oli selkein nuoremmilla imeväisillä ja se väheni iän lisääntymisen myötä, ja oli hyvin vähäinen noin 4 vuoden iässä.

Kummassakin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä levetirasetaamin näennäinen puhdistuma suureni noin 20 %, kun se annettiin samanaikaisesti entsyymejä indusoivan epilepsialääkkeen kanssa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisissä tutkimuksissa ei ole ilmaantunut erityisiä ihmiseen kohdistuvia riskejä tavanomaisten farmakologisten turvallisuustutkimusten eikä genotoksisuus- tai karsinogeenisuuskokeiden perusteella.

Haittavaikutukset, joita ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa, mutta joita todettiin rotilla ja vähäisemmässä määrin myös hiirillä, olivat adaptaatioon viittaavia maksamuutoksia, kuten maksan painon nousu ja keskilohkon hypertrofia sekä rasvakertymät ja kohonneet plasman maksaentsyymiarvot; eläinten altistus oli samaa luokkaa kuin ihmisellä ja muutoksilla saattaa olla merkitystä myös kliinisessä käytössä.

Rotilla annoksiin 1800 mg/kg/vrk saakka (kuusinkertainen annos ihmiselle suurimpaan suositeltuun annokseen nähden kehon pinta-alan (mg/m^2) tai altistuksen perusteella) vanhemmilla ja F1-sukupolvella ei havaittu haitallisia reaktioita urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen eikä lisääntymiseen liittyviin toimintoihin.

Rotilla tehtiin kaksi alkion ja sikiön kehitystä selvittävää tutkimusta annoksilla 400 mg/kg/vrk, 1200 mg/kg/vrk ja 3600 mg/kg/vrk. Annoksella 3600 mg/kg/vrk vain toisessa näistä kahdesta alkion ja sikiön kehitystä selvittävästä tutkimuksesta sikiön painon vähäiseen vähenemiseen liittyi luuston muutosten/lievien poikkeavuuksien marginaalista lisääntymistä. Alkiokuolleisuuteen kohdistuvaa vaikutusta ei todettu eikä epämuodostumien esiintyvyys ollut lisääntynyt. Tiineille naarasrotille haitaton annos (NOAEL, No Observed Adverse Effect Level) oli 3600 mg/kg/vrk (12 kertaa ihmiselle suositeltu suurin vuorokausiannos kehon pinta-alan perusteella laskettuna) ja sikiöille 1200 mg/kg/vrk.

Kaniineilla tehtiin neljä alkion ja sikiön kehitystä selvittävää tutkimusta annoksilla 200 mg/kg/vrk, 600 mg/kg/vrk, 800 mg/kg/vrk, 1200 mg/kg/vrk ja 1800 mg/kg/vrk. Annos 1800 mg/kg/vrk aiheutti emolle huomattavaa toksisuutta, ja sikiön painon laskuun liittyi suurentunutta sikiön sydämen ja verisuoniston/luuston poikkeavuuksien esiintyvyyttä. Haitaton annos (NOAEL) oli emoille < 200 mg/kg/vrk ja sikiöille 200 mg/kg/vrk (vastaa suurinta ihmiselle suositeltua vuorokausiannosta kehon pinta-alan perusteella laskettuna).
Peri- ja postnataalista kehitystä tutkittiin rotilla levetirasetaamiannoksilla 70 mg/kg/vrk, 350 mg/kg/vrk ja 1800 mg/kg/vrk. Haitaton annos (NOAEL) F0-naaraille, samoin kuin F1-jälkeläisten eloonjäännin, kasvun ja kehityksen kannalta vieroitukseen saakka, oli ≥ 1800 mg/kg/vrk (6 kertaa ihmiselle suositeltu suurin vuorokausiannos kehon pinta-alan perusteella laskettuna).

Vastasyntyneillä ja nuorilla rotilla ja koirilla tehdyt eläintutkimukset osoittivat, että haitallisia vaikutuksia ei havaittu missään tavallisissa kehittymisen tai henkisen kypsymisen loppuarvoissa

annoksilla aina 1800 mg/kg/vrk saakka (6–17 kertaa ihmiselle suositeltu suurin vuorokausiannos kehon pinta-alan perusteella laskettuna).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin
Kroskarmelloosinatrium
Makrogoli 6000
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste
Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 3350
Talkki
Indigokarmiinialumiinilakka (E132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini/PVC-läpipainolevyt koteloissa.
Pakkauskoot 20, 30, 50, 60 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia sekä monipakkaus, jossa 200 (kaksi 100 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia.

Yksittäispakatut alumiini/PVC-läpipainopakkaukset koteloissa sisältävät 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29. syyskuuta 2000
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. elokuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla https://www.ema.europa.eu.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Keppra 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg levetirasetaamia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.
Keltainen, soikean muotoinen, jakouurteellinen tabletti, jonka pituus on 16 mm ja jonka toisella puolella on merkintä ”ucb” ja ”500”.
Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keppra on tarkoitettu ainoaksi epilepsialääkkeeksi paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoitoon aikuisille ja vähintään 16-vuotiaille nuorille, joilla on äskettäin diagnosoitu epilepsia.

Keppra on tarkoitettu lisälääkkeeksi
- epilepsiapotilaiden paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoitoon aikuisille, nuorille, lapsille ja imeväisikäisille 1 kuukauden iästä lähtien.
- nuoruusiän myoklonista epilepsiaa sairastavien potilaiden myoklonisten kohtausten hoitoon aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille.
- idiopaattista yleistynyttä epilepsiaa sairastavien potilaiden primaarisesti yleistyvien toonis-kloonisten kohtausten hoitoon aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille.

4.2 Annostus ja antotapa

<u>Annostus</u>

Paikallisalkuiset kohtaukset
Suositeltu annostus ainoana lääkkeenä (vähintään 16-vuotiaille) ja lisälääkkeenä on sama, kuten jäljempänä esitetään.

Kaikki käyttöaiheet

Aikuiset (≥ 18-vuotiaat) ja 12–17-vuotiaat nuoret (≥ 50 kg)

Aloitusannos on 500 mg kaksi kertaa päivässä. Lääkityksen voi aloittaa tällä annoksella jo ensimmäisestä hoitopäivästä lähtien. Aloitusannos voi kuitenkin olla pienempi 250 mg kaksi kertaa päivässä, jos lääkäri katsoo sen aiheelliseksi arvioituaan kohtausten vähenemistä mahdollisiin haittavaikutuksiin nähden. Annos voidaan kahden viikon jälkeen nostaa 500 mg:aan kaksi kertaa päivässä.
Kliinisestä vasteesta ja siedettävyydestä riippuen vuorokausiannos voidaan nostaa annokseen 1500 mg kaksi kertaa päivässä. Annosta voidaan muuttaa lisäämällä tai vähentämällä vuorokausiannosta 250 mg tai 500 mg kaksi kertaa päivässä 2–4 viikon välein.

12–17-vuotiaat nuoret (< 50 kg) ja vähintään 1 kuukauden ikäiset lapset

Lääkärin on määrättävä potilaalle hänen painonsa, ikänsä ja annoksensa perusteella sopivin lääkemuoto, pakkauskoko ja vahvuus. Katso painoon perustuvat annostusohjeet kohdasta *Pediatriset potilaat*.

Hoidon lopettaminen
Jos levetirasetaamihoito on lopetettava, lääkitystä on suositeltavaa vähentää asteittain (esim. yli 50 kg:n painoisilla aikuisilla ja nuorilla vähentämällä 500 mg kaksi kertaa päivässä 2-4 viikon välein; yli 6 kuukauden ikäisillä imeväisillä, alle 50 kg:n painoisilla lapsilla ja nuorilla annosta ei saa laskea enempää kuin 10 mg/kg kaksi kertaa päivässä kahden viikon välein; alle 6 kuukauden ikäisillä imeväisillä annosta ei saa laskea enempää kuin 7 mg/kg kaksi kertaa päivässä kahden viikon välein).

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat)

Iäkkäiden potilaiden annos suositellaan määritettäväksi munuaisten toimintakyvyn perusteella (ks. Munuaisten vajaatoiminta).

Munuaisten vajaatoiminta

Vuorokausiannos on yksilöitävä munuaisten toiminnan mukaan.

Aikuisille potilaille annos säädetään seuraavan taulukon mukaisesti. Annostaulukkoa varten tarvitaan arvio potilaan kreatiniinipuhdistumasta (CLcr) ml/min. Aikuisten ja vähintään 50 kg:n painoisten nuorten CLcr voidaan arvioida määrittämällä seerumin kreatiniinipitoisuus (mg/dl) ja sijoittamalla se seuraavaan kaavaan:

$$CL_{cr}\ (\text{ml/min}) = \frac{[140 - \text{ikä (vuosina)}] \times \text{paino (kg)}}{72 \times \text{seerumin kreatiniini (mg/dl)}}\ (\times 0{,}85 \text{ jos kyseessä on nainen})$$

Kreatiniinipuhdistuma suhteutetaan tämän jälkeen kehon pinta-alaan (BSA = body surface area) seuraavasti:

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

Annosmuutos munuaisten vajaatoiminnassa aikuisilla ja yli 50 kg:n painoisilla nuorilla potilailla:

Ryhmä	Kreatiniinipuhdistuma (ml/min/1,73 m^2)	Annos ja antotiheys
Normaali	≥ 80	500-1500 mg kahdesti päivässä
Lievä	50-79	500-1000 mg kahdesti päivässä
Keskivaikea	30-49	250-750 mg kahdesti päivässä
Vaikea	< 30	250-500 mg kahdesti päivässä
Myöhäisvaiheen munuaissairaus - dialyysipotilas [(1)]	-	500-1000 mg kerran päivässä [(2)]

[(1)] 750 mg levetirasetaamia on suositeltava aloitusannos ensimmäisenä hoitopäivänä.
[(2)] Dialyysin jälkeen suositellaan 250-500 mg:n lisäannosta.

Lapsille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, levetirasetaamin annos täytyy määrittää munuaisten toiminnan mukaisesti, sillä levetirasetaamin puhdistuma riippuu munuaisten toiminnasta. Suositus perustuu tutkimukseen aikuisilla munuaisten vajaatoimintapotilailla.

Nuorten, lasten ja imeväisikäisten CLcr (ml/min/1,73 m^2) voidaan arvioida määrittämällä seerumin kreatiniinipitoisuus (mg/dl) ja sijoittamalla se seuraavaan kaavaan (Schwartzin laskukaava):

$$CL_{cr}\ (ml/min/1{,}73\ m^2) = \frac{\text{Pituus (cm) x ks}}{\text{Seerumin kreatiniini (mg/dl)}}$$

ks = 0,45 täysiaikaisina syntyneistä vauvoista 1 vuoden ikään; ks = 0,55 alle 13-vuotiaat lapset ja nuoret tytöt; ks = 0,7 nuoret pojat

Annosmuutos munuaisten vajaatoiminnassa imeväisillä, lapsilla ja alle 50 kg:n painoisilla nuorilla potilailla:

Ryhmä	Kreatiniini-puhdistuma (ml/min/1,73 m^2)	Annos ja antotiheys [1]	
		1–<6 kuukauden ikäiset imeväiset	6–23 kuukauden ikäiset imeväiset, alle 50 kg:n painoiset lapset ja nuoret
Normaali	≥ 80	7–21 mg/kg (0,07-0,21 ml/kg) kahdesti päivässä	10–30 mg/kg (0,10–0,30 ml/kg) kahdesti päivässä
Lievä	50–79	7–14 mg/kg (0,07–0,14 ml/kg) kahdesti päivässä	10–20 mg/kg (0,10–0,20 ml/kg) kahdesti päivässä
Keskivaikea	30–49	3,5–10,5 mg/kg (0,035–0,105 ml/kg) kahdesti päivässä	5–15 mg/kg (0,05–0,15 ml/kg) kahdesti päivässä
Vaikea	< 30	3,5–7 mg/kg (0,035–0,07 ml/kg) kahdesti päivässä	5–10 mg/kg (0,05–0,10 ml/kg) kahdesti päivässä
Myöhäisvaiheen munuaissairaus -dialyysipotilas	-	7–14 mg/kg (0,07–0,14 ml/kg) kerran päivässä [2] [4]	10–20 mg/kg (0,10–0,20 ml/kg) kerran päivässä [3] [5]

[1] Keppra-oraaliliuosta tulee käyttää alle 250 mg:n annoksiin; annoksiin, jotka eivät ole 250 mg:n kerrannaisia (annossuositus ei ole saavutettavissa ottamalla useampia tabletteja); ja potilaille, jotka eivät voi niellä tabletteja.
[2] Kyllästysannosta 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) levetirasetaamia suositellaan ensimmäisenä hoitopäivänä.
[3] Kyllästysannosta 15 mg/kg (0,15 ml/kg) levetirasetaamia suositellaan ensimmäisenä hoitopäivänä.
[4] Dialyysin jälkeen suositellaan lisäannosta 3,5-7 mg/kg (0,035–0,07 ml/kg).
[5] Dialyysin jälkeen suositellaan lisäannosta 5-10 mg/kg (0,05–0,10 ml/kg).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa lievässä tai keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa. Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa kreatiniinipuhdistuma ei välttämättä anna todellista kuvaa munuaisten vajaatoiminnan asteesta. Tämän vuoksi suositellaan päivittäisen ylläpitoannoksen pienentämistä 50 %:lla, jos kreatiniinipuhdistuma on < 60 ml/min/1,73 m^2.

<u>Pediatriset potilaat</u>

Lääkärin on määrättävä potilaalle hänen ikänsä, painonsa ja annoksensa perusteella sopivin lääkemuoto, pakkauskoko ja vahvuus.

Tablettimuoto ei sovi imeväisikäisille ja alle 6-vuotiaille lapsille. Tälle ikäryhmälle suositellaan käytettäväksi Keppra-oraaliliuosta. Lisäksi saatavilla olevien tablettien vahvuudet eivät sovi aloitusannokseksi lapsille, joiden paino on vähemmän kuin 25 kg:a, jotka eivät voi niellä tabletteja tai annos on pienempi kuin 250 mg:aa. Kaikissa näissä tapauksissa tulee käyttää Keppra-oraaliliuosta.

Ainoana lääkkeenä

Keppran turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 16-vuotiaiden nuorten hoidossa ainoana lääkkeenä ei ole varmistettu.
Tietoja ei ole saatavilla.

16–17-vuotiaat nuoret (≥ 50 kg), joilla on paikallisalkuisia (sekundaarisesti yleistyviä tai yleistymättömiä) kohtauksia ja äskettäin diagnosoitu epilepsia.
Katso edellä kohta *Aikuiset (≥ 18-vuotiaat) ja 12–17-vuotiaat nuoret (≥ 50 kg).*

Lisälääkkeenä 6–23 kuukauden ikäisille imeväisille, 2-11-vuotiaille lapsille ja 12-17-vuotiaille nuorille (< 50 kg)

Keppra-oraaliliuos on suositeltavin lääkemuoto imeväisikäisille ja alle 6-vuotiaille lapsille.

Vähintään 6-vuotiaat lapset: Keppra-oraaliliuosta tulee käyttää alle 250 mg:n annoksiin; annoksiin, jotka eivät ole 250 mg:n kerrannaisia (annossuositus ei ole saavutettavissa ottamalla useampia tabletteja); ja potilaille, jotka eivät voi niellä tabletteja.

Kaikkiin käyttöaiheisiin tulee käyttää matalinta tehokasta annosta. Aloitusannos on 25 kg:n painoiselle lapselle tai nuorelle 250 mg kaksi kertaa päivässä ja enimmäisannos 750 mg kaksi kertaa päivässä. Kaikissa käyttöaiheissa annos lapsille, jotka painavat 50 kg tai enemmän, on sama kuin aikuisille. Katso tiedot kaikista käyttöaiheista edellä kohdasta *Aikuiset (≥ 18-vuotiaat) ja 12–17-vuotiaat nuoret (≥ 50 kg).*

Liitännäishoito 1–<6 kuukauden ikäisille imeväisille

Imeväisikäisten hoitoon käytettävä lääkemuoto on oraaliliuos.

Antotapa
Tabletit otetaan suun kautta, niellään riittävän nestemäärän kanssa joko aterian yhteydessä tai ilman. Suun kautta tapahtuvassa annostelussa levetirasetaamin kitkerä maku voi tuntua. Vuorokausiannos jaetaan kahteen yhtä suureen kerta-annokseen, kerta-annos otetaan kaksi kertaa päivässä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille pyrrolidonijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaisten vajaatoiminta
Levetirasetaamin käyttö munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä saattaa edellyttää annoksen pienentämistä. Potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, suositellaan munuaisten toimintakyvyn arviointia ennen annoksen valintaa (ks. kohta 4.2).

Akuutti munuaisvaurio
Levetirasetaamin käyttöön on joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa yhdistetty akuutti munuaisvaurio, jonka ilmenemisajankohta on vaihdellut muutamasta päivästä useisiin kuukausiin hoidon aloittamisesta.

Verisolumäärät
Levetirasetaamin annon yhteydessä, yleensä hoidon alussa, on joissakin harvinaisissa tapauksissa kuvattu verisolumäärien pienenemistä (neutropeniaa, agranulosytoosia, leukopeniaa, trombosytopeniaa ja pansytopeniaa). Täydellinen verenkuva tulisi määrittää, jos potilaalla ilmenee huomattavaa heikkoutta, kuumetta, uusiutuvia infektioita tai hyytymishäiriöitä (ks. kohta 4.8).

Itsemurha
Epilepsialääkkeiden (myös levetirasetaamin) käyttäjillä on raportoitu itsemurhia, itsemurhayrityksiä, itsetuhoajatuksia ja -käyttäytymistä. Satunnaistettujen, lumekontrolloitujen epilepsialääketutkimusten meta-analyysi osoitti itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen riskin vähäistä lisääntymistä. Riskin kasvun mekanismia ei tunneta.

Potilaita tulee seurata masennuksen ja/tai itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen varalta, ja asianmukaisen hoidon tarvetta tulee harkita. Potilaita (ja heidän omaisiaan) tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli masennusta ja/tai itsetuhoajatuksia tai -käyttäytymistä esiintyy.

Poikkeava ja aggressiivinen käyttäytyminen
Levetirasetaami voi aiheuttaa psykoottisia oireita ja poikkeavaa käyttäytymistä, kuten ärtyneisyyttä ja aggressiivisuutta. Levetirasetaamihoitoa saavia potilaita on seurattava merkittäviin mielialan ja/tai persoonallisuuden muutoksiin viittaavien psykiatristen oireiden varalta. Jos tällaista käyttäytymistä havaitaan, on harkittava hoidon mukauttamista tai asteittaista lopettamista. Jos harkitaan hoidon lopettamista, ks. kohta 4.2.

Kohtausten paheneminen
Levetirasetaami voi muiden epilepsialääkkeiden tavoin harvinaisissa tapauksissa lisätä kouristusten määrää tai niiden vaikeusastetta. Tätä paradoksaalista vaikutusta on raportoitu lähinnä ensimmäisen kuukauden kuluessa levetirasetaamin aloittamisesta tai annoksen suurentamisesta, ja se korjautuu lääkkeen lopettamisen tai annoksen pienentämisen jälkeen. Potilaita on neuvottava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriinsä, jos epilepsia pahenee.
Tehon puutteesta tai kohtausten pahenemisesta on raportoitu esimerkiksi potilailla, joiden epilepsiaan liittyy jänniteherkän natriumkanavan alfa-alayksikön 8 (SCN8A) mutaatioita.

Sydänsähkökäyrässä todettava QT-ajan pidentyminen
Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on havaittu harvinaisina tapauksina sydänsähkökäyrässä (EKG) todettavaa QT-ajan pidentymistä. Jos potilaalla on pidentynyt QTc-aika, jos potilasta hoidetaan samanaikaisesti QTc-aikaan vaikuttavilla lääkkeillä tai jos potilaalla on ennestään oleellinen sydänsairaus tai elektrolyyttihäiriöitä, levetirasetaamin käytössä on oltava varovainen.

Pediatriset potilaat
Tablettimuotoinen valmiste ei sovi imeväisikäisille ja alle 6-vuotiaille lapsille.

Saatavilla olevan tiedon perusteella vaikutuksia kasvuun ja puberteettiin lapsilla ei ole. Pitkäaikaiset vaikutukset lasten oppimiseen, älykkyyteen, kasvuun, umpierityksen, puberteettiin ja lisääntymiskykyyn eivät kuitenkaan ole selvillä.

Natriumsisältö
Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Epilepsialääkkeet
Kliinisten tutkimusten tulokset aikuisilla osoittavat, että levetirasetaami ei vaikuta seuraavien epilepsialääkkeiden pitoisuuksiin seerumissa: fenytoiini, karbamatsepiini, valproaatti, fenobarbitaali, lamotrigiini, gabapentiini, primidoni ja että mainitut epilepsialääkkeet eivät vaikuta levetirasetaamin farmakokinetiikkaan.

Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa ei havaittu lapsipotilailla, joille annettiin levetirasetaamia jopa 60 mg/kg/vrk ja tämä tulos vastaa havaintoja aikuisilla.
Retrospektiivinen arvio farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista 4-17-vuotiailla epilepsiaa sairastavilla lapsilla ja nuorilla vahvisti, että suun kautta annetun levetirasetaamin käyttö lisälääkityksenä ei vaikuttanut samanaikaisesti annettujen karbamatsepiinin ja valproaatin vakaan tilan pitoisuuksiin

seerumissa. Kuitenkin entsyymejä indusoivia epilepsialääkkeitä käyttävillä lapsilla levetirasetaamin puhdistuma kasvaa 20 %:lla. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Probenesidi
Probenesidin (aine, joka estää eritystä munuaistiehyistä) on osoitettu annoksella 500 mg neljästi päivässä pienentävän päämetaboliitin, mutta ei levetirasetaamin, munuaispuhdistumaa. Metaboliitin pitoisuudet jäävät kuitenkin pieniksi.

Metotreksaatti
Levetirasetaamin ja metotreksaatin samanaikaisen annon on raportoitu vähentävän metotreksaatin puhdistumaa, jolloin metotreksaatin pitoisuus veressä suurenee tai metotreksaatti säilyy veressä tavallista pitempään ja voi aiheuttaa toksisuutta. Veren metotreksaatti- ja levetirasetaamipitoisuuksia on seurattava tarkoin, jos potilas saa samanaikaista hoitoa näillä kahdella lääkeaineella.

Oraaliset ehkäisyvalmisteet ja muut farmakokineettiset yhteisvaikutukset
Levetirasetaami (1000 mg päivässä) ei vaikuttanut oraalisten ehkäisyvalmisteiden (etinyyliestradioli ja levonorgestreeli) farmakokinetiikkaan, eikä endokriinisiin muuttujiin (luteinisoiva hormoni ja progesteroni). Levetirasetaami (2000 mg päivässä) ei vaikuttanut digoksiinin eikä varfariinin farmakokinetiikkaan, protrombiiniajat pysyivät muuttumattomina. Yhteiskäyttö digoksiinin, oraalisten ehkäisyvalmisteiden ja varfariinin kanssa ei vaikuttanut levetirasetaamin farmakokinetiikkaan.

Laksatiivit
Alentuneesta levetirasetaamin tehosta on yksittäisiä raportteja, kun osmoottista laksatiivia, makrogolia, on annettu samanaikaisesti suun kautta otetun levetirasetaamin kanssa. Siksi makrogolia ei pidä ottaa suun kautta tuntia ennen levetirasetaamin ottoa tai tuntia sen jälkeen.

Ruoka ja alkoholi
Ruoka ei vaikuta levetirasetaamista imeytyvään määrään, mutta imeytymisnopeus hidastuu hieman. Tietoja levetirasetaamin ja alkoholin yhteisvaikutuksesta ei ole.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi
Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee antaa asiantuntijan neuvontaa. Levetirasetaamihoitoa on arvioitava, kun nainen suunnittelee raskautta. Kaikkien epilepsialääkkeiden tavoin myös levetirasetaamin äkillistä keskeyttämistä on vältettävä, sillä se voi aiheuttaa läpilyöntikohtauksia (*breakthrough*), joilla voi puolestaan olla vakavia seurauksia naiselle ja syntymättömälle lapselle. Monoterapiaa on suosittava aina kuin mahdollista, koska hoitoon useilla epilepsialääkkeillä voi käytetyistä epilepsialääkkeistä riippuen liittyä monoterapiaan verrattuna korkeampi synnynnäisten epämuodostumien riski.

Raskaus
Huomattava määrä markkinoille tulon jälkeistä tietoa raskaana olevista naisista, jotka altistuivat levetirasetaamimonoterapialle (yli 1800, joista yli 1500 altistui raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana), ei viittaa vakavien synnynnäisten epämuodostumien riskin lisääntymiseen. Levetirasetaamimonoterapialle kohdussa altistuneiden lasten neurologisesta kehityksestä on saatavilla vain vähän tietoa. Tiedot kahdesta ei-kokeellisesta väestöpohjaisesta rekisteritutkimuksesta, jotka tehtiin pääosin samasta pohjoismaisesta tietoaineistosta ja johon kuului yli 1 000 epilepsiaa sairastavalle äidille syntynyttä lasta, jotka olivat raskauden aikana altistuneet levetirasetaamimonoterapialle, eivät viittaa autismikirjon häiriöiden tai älyllisen kehitysvammaisuuden riskin lisääntymiseen verrattuna epilepsiaa sairastaville äideille syntyneisiin lapsiin, jotka eivät olleet altistuneet epilepsialääkkeille kohdussa. Levetirasetaamiryhmän lasten keskimääräinen seuranta-aika oli lyhyempi kuin epilepsialääkkeille altistumattomien lasten seuranta-aika (esim. 4,4 vuotta vs. 6,8 vuotta yhdessä tutkimuksessa).
Levetirasetaamia voi käyttää raskauden aikana, jos sitä huolellisen arvioinnin jälkeen pidetään kliinisesti tarpeellisena. Tällaisessa tapauksessa suositellaan pienintä tehokasta annosta.

Raskaudenaikaiset fysiologiset muutokset voivat vaikuttaa levetirasetaamin pitoisuuteen. Levetirasetaamipitoisuuden pienenemistä plasmassa on havaittu raskauden aikana. Pieneneminen on voimakkaampaa raskauden viimeisen kolmanneksen aikana (enimmillään 60 % pitoisuudesta ennen raskautta). Levetirasetaamia saavien raskaana olevien naisten asianmukainen hoito tulee taata.

Imetys
Levetirasetaami erittyy äidinmaitoon, joten imettämistä ei suositella. Mikäli imetyksen aikana tarvitaan levetirasetaamihoitoa, tulisi hoidon hyödyt ja riskit punnita rintaruokinnan tärkeys huomioiden.

Hedelmällisyys
Eläinkokeissa ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Kliinisiä tietoja ei ole, joten mahdollista riskiä ihmiselle ei tiedetä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Levetirasetaamilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Koska yksilöllinen herkkyys vaihtelee, jotkut potilaat saattavat olla etenkin hoidon alussa tai annosta suurennettaessa uneliaita tai kokea muita keskushermostoon liittyviä oireita. Tämän vuoksi näille potilaille suositellaan varovaisuutta tarkkuutta vaativissa tehtävissä, esim. autolla ajamisen ja koneiden käytön yhteydessä. Potilaita kehotetaan välttämään autolla ajoa ja koneiden käyttämistä kunnes on todettu, että heidän kykynsä tehdä näitä tehtäviä ei ole heikentynyt.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuustietojen yhteenveto

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat nenänielun tulehdus, uneliaisuus, päänsärky, väsymys ja heitehuimaus. Seuraava haittavaikutusprofiili perustuu yhdistettyihin tutkimustuloksiin lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista, jotka kattoivat valmisteen kaikki käyttöaiheet. Yhteensä 3416 potilasta sai levetirasetaamihoitoa. Näitä tietoja on täydennetty levetirasetaamihoitoa koskevilla tuloksilla vastaavista avoimista jatkotutkimuksista sekä valmisteen markkinoilletulon jälkeisillä kokemuksilla. Levetirasetaamin turvallisuusprofiili on yleisesti ottaen samankaltainen kaikissa ikäryhmissä (aikuis- ja lapsipotilailla) sekä kaikissa valmisteelle hyväksytyissä epilepsian käyttöaiheissa.

Haittavaikutustaulukko

Kliinisistä tutkimuksista (aikuisilla, nuorilla, lapsilla ja yli 1 kuukauden ikäisillä imeväisillä) ja markkinoille tulon jälkeisestä seurannasta kertyneet tiedot haittavaikutuksista on lueteltu ohessa kohde-elimien ja haittavaikutuksen yleisyyden mukaisesti. Haittavaikutukset on esitetty vakavuudeltaan alenevassa järjestyksessä, ja niiden yleisyys on ilmaistu seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ja hyvin harvinainen (< 1/10 000).

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Yleisyysluokka				
	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Infektiot	Nenänielun tulehdus			Infektio	
Veri ja imukudos			Trombosytopenia, leukopenia	Pansytopenia, neutropenia, agranulosytoosi	

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Yleisyysluokka				
	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Immuuni-järjestelmä				Lääkeaine-ihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (DRESS)[1], yliherkkyys (myös angioedeema ja anafylaksia)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Syömishäiriö	Painonlasku, painonnousu	Hyponatremia	
Psyykkiset häiriöt		Masennus, vihamielisyys/ aggressiivisuus, ahdistuneisuus, unettomuus, hermostuneisuus/ ärtyneisyys	Itsemurhayritys, itsemurha-ajatukset, psykoottinen häiriö, poikkeava käyttäytyminen, aistiharha, vihantunne, sekavuustila, paniikkikohtaus, affektilabiilius/ mielialanvaihtelut, agitaatio	Itsemurha, persoonallisuus-häiriö, poikkeavat ajatukset, delirium	Pakko-oireinen häiriö[2]
Hermosto	Uneliaisuus, päänsärky	Kouristus, tasapainohäiriö, heitehuimaus, letargia, vapina	Muistinmenetys, muistin heikkeneminen, koordinaatiohäiriö/ ataksia, tuntoharhat, tarkkaavaisuuden häiriintyminen	Koreoatetoosi, dyskinesia, hyperkinesia, kävelyn häiriö, enkefalopatia, kohtausten paheneminen, pahanlaatuinen neurolepti-oireyhtymä[3]	
Silmät			Kaksoiskuvat, näön hämärtyminen		
Kuulo ja tasapainoelin		Kiertohuimaus			
Sydän				Sydänsähkö-käyrässä todettava pidentynyt QT-aika	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä			
Ruoansulatus-elimistö		Vatsakipu, ripuli, dyspepsia, oksentelu, pahoinvointi		Haimatulehdus	
Maksa ja sappi			Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeista	Maksan vajaatoiminta, maksatulehdus	

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Yleisyysluokka				
	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma	Hiustenlähtö, ekseema, kutina	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme	
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihasheikkous, lihaskipu	Rabdomyolyysi ja veren kreatiinikinaasi-pitoisuuden suureneminen(3)	
Munuaiset ja virtsatiet				Akuutti munuaisvaurio	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Voimattomuus/ väsymys			
Vammat ja myrkytykset			Vamma		

(1) Katso Kuvaus joistakin haittavaikutuksista.
(2) Hyvin harvinaisissa tapauksissa pakko-oireinen häiriö (OCD) on kehittynyt potilaille, joilla on ollut anamneesissa pakko-oireinen häiriö tai muita psyykkisiä häiriöitä. Näitä tapauksia on havaittu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa.
(3) Merkitsevästi yleisempi japanilaispotilailla kuin muilla potilailla.

Kuvaus joistakin haittavaikutuksista

Useisiin elimiin vaikuttavat yliherkkyysreaktiot
Levetirasetaamilla hoidetuilla potilailla on harvoin raportoitu useisiin elimiin vaikuttavia yliherkkyysreaktioita (tunnetaan myös nimellä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä [DRESS]), joiden kliiniset ilmenemismuodot voivat kehittyä 2–8 viikkoa hoidon aloittamisen jälkeen. Reaktioiden ilmenemismuoto vaihtelee, mutta tyypillisesti niihin liittyy kuumetta, ihottumaa, kasvojen turvotusta, lymfadenopatioita ja hematologisia poikkeavuuksia, ja näihin reaktioihin voi liittyä eri elinjärjestelmiä, enimmäkseen maksa. Jos useisiin elimiin vaikuttavaa yliherkkyysreaktiota epäillään, levetirasetaamin käyttö on keskeytettävä.

Syömishäiriön riski on suurempi, kun levetirasetaamia annetaan yhdessä topiramaatin kanssa. Useissa alopesiatapauksissa hiukset kasvoivat takaisin, kun levetirasetaamin käyttö keskeytettiin. Joissakin pansytopeniatapauksissa todettiin luuydinlama.

Enkefalopatiatapauksia ilmeni yleensä hoidon alussa (muutamasta päivästä joihinkin kuukausiin hoidon aloittamisesta), ja ne hävisivät hoidon lopettamisen jälkeen.

Pediatriset potilaat

Levetirasetaamihoitoa on annettu sekä lumekontrolloiduissa että avoimissa jatkotutkimuksissa yhteensä 190:lle 1 kk–≤ 4-vuotiaalle lapsipotilaalle. Näistä potilaista 60 sai levetirasetaamihoitoa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa. Ikäryhmässä 4–16 vuotta levetirasetaamihoitoa on saanut yhteensä 645 lapsipotilasta sekä lumekontrolloiduissa että avoimissa jatkotutkimuksissa. Näistä potilaista 233 sai levetirasetaamihoitoa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa. Markkinoilletulon jälkeen saadut kokemukset levetirasetaamin käytöstä täydentävät näiden molempien pediatristen ikäryhmien tutkimustuloksia.

Lisäksi valmisteen myyntiluvan saamisen jälkeen on tehty tutkimus, jossa levetirasetaamille altistettiin 101 alle 1-vuotiasta imeväistä. Levetirasetaamilla ei tunnistettu mitään uusia turvallisuusseikkoja epilepsiaa sairastaneilla alle 1-vuotiailla imeväisillä.

Levetirasetaamin haittavaikutusprofiili on yleensä samankaltainen kaikissa ikäryhmissä ja kaikissa valmisteelle hyväksytyissä epilepsian käyttöaiheissa. Lapsipotilaita koskeneet turvallisuustulokset lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista olivat yhdenmukaiset aikuisten turvallisuusprofiilin kanssa lukuun ottamatta käyttäytymiseen ja psyykeen kohdistuneita haittavaikutuksia, jotka olivat yleisempiä lapsilla kuin aikuisilla. 4–16-vuotiailla lapsilla ja nuorilla raportoitiin muita ikäryhmiä tai kokonaisturvallisuusprofiilia useammin oksentelua (hyvin yleinen, 11,2 %), agitaatiota (yleinen, 3,4 %), mielialanvaihteluja (yleinen, 2,1 %), affektilabiiliutta (yleinen, 1,7 %), aggressiivisuutta (yleinen, 8,2 %), poikkeavaa käyttäytymistä (yleinen, 5,6 %) ja letargiaa (yleinen, 3,9 %). Pikkulapsilla ja lapsilla ikäryhmässä 1 kk–≤ 4 v raportoitiin muita ikäryhmiä tai kokonaisturvallisuusprofiilia enemmän ärtyneisyyttä (hyvin yleinen, 11,7 %) ja koordinaatiohäiriöitä (yleinen, 3,3 %).

Lapsipotilailla tehdyssä kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa turvallisuustutkimuksessa, jonka oli tarkoitus osoittaa valmisteen yhdenvertaisuus (non-inferiority), arvioitiin levetirasetaamin kognitiivisia ja neuropsykologisia vaikutuksia paikallisalkuisia kohtauksia saavilla 4–16-vuotiailla lapsilla. Siinä todettiin, että Keppra ei eronnut (oli yhdenvertainen) lumelääkkeestä lähtöryhmissä pysyneiden Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite -pisteiden muutoksessa lähtötilanteeseen nähden. Käytökselliseen ja emotionaaliseen toimintakykyyn liittyvät tulokset osoittivat aggressiivisen käyttäytymisen pahentuneen levetirasetaamihoitoa saaneilla potilailla, mikä mitattiin standardoidusti ja systemaattisesti validoitua menetelmää (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist) käyttäen. Levetirasetaamihoitoa avoimessa pitkäkestoisessa jatkotutkimuksessa saaneilla potilailla ei kuitenkaan keskimääräisesti esiintynyt käytöksellisen ja emotionaalisen toimintakyvyn huononemista, etenkään heidän aggressiivista käyttäytymistä osoittavat mittarinsa eivät olleet huonontuneet lähtötilanteeseen nähden.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Keppran yliannoksilla on ilmaantunut uneliaisuutta, kiihtymystä, vihamielisyyttä, tajunnantason laskua, hengityslamaa ja koomaa.

Yliannostuksen hoito

Akuuteissa yliannostustapauksissa voidaan mahalaukku tyhjentää mahahuuhtelulla tai oksennuttamalla. Levetirasetaamille ei ole spesifistä vastalääkettä. Yliannoksen hoito on oireenmukaista ja hemodialyysia voidaan käyttää. Dialyysin hyötyosuus on 60 % levetirasetaamille ja 74 % päämetaboliitille.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: epilepsialääkkeet, muut epilepsialääkkeet, ATC-koodi: N03AX14.

Vaikuttava aine, levetirasetaami, on pyrrolidonijohdos (α-etyyli-2-okso-1-pyrrolidiiniasetamidin S-enantiomeeri). Se ei ole kemiallisesti sukua muille tunnetuille antiepileptisesti vaikuttaville lääkeaineille.

Vaikutusmekanismi

Levetirasetaamin vaikutusmekanismia ei ole vielä tarkalleen selvitetty. *In vitro* ja *in vivo* tehdyt kokeet viittaavat siihen, että levetirasetaami ei vaikuta solun perusominaisuuksiin eikä normaaliin neurotransmissioon.
In vitro tehdyt kokeet osoittavat, että levetirasetaami vaikuttaa neuronien Ca^{2+}-ionikonsentraatioon estämällä osittain N-tyypin Ca^{2+}-virtausta ja vähentämällä Ca^{2+}-ionien vapautumista neuronivarastoista. Lisäksi se kumoaa osittain sinkin ja ß-karboliinien aikaansaamaa GABA- ja glysiinivälitteisen virtauksen vähenemistä. Levetirasetaamin on todettu *in vitro* tehdyissä kokeissa sitoutuvan spesifiseen kohtaan jyrsijän aivokudoksessa. Tämä sitoutumiskohta on synapsirakkulan proteiini 2A, jonka uskotaan osallistuvan vesikkelifuusioon ja neurotransmitterin eksosytoosiin. Levetirasetaamilla ja samantyyppisillä analogeilla on todettu saman luokan affiniteetti sitoutumisessa synaptiseen rakkulaproteiiniin 2A, mikä korreloi niiden kouristuksenestotehoon hiiren audiogeenisessä epilepsiamallissa. Tämä havainto viittaa siihen, että levetirasetaamin ja rakkulaproteiinin 2A vuorovaikutus näyttää olevan osallisena tämän lääkkeen antiepileptisessa vaikutuksessa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Levetirasetaami estää useissa eläinmalleissa paikallisalkuisia ja primaaristi yleistyviä kohtauksia, mutta sillä ei ole kouristuksia edistävää vaikutusta. Päämetaboliitti on inaktiivinen. Ihmisellä tehokkuus sekä paikallisalkuisissa että yleistyvissä epileptisissä tiloissa (epilepsian kaltaiset purkaukset / vilkkuvalon aiheuttama vaste) vahvistaa levetirasetaamin laajan farmakologisen tehon.

Kliininen teho ja turvallisuus

Lisälääkkeenä epilepsiapotilaiden paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoidossa aikuisilla, nuorilla, lapsilla ja vähintään 1 kuukauden ikäisillä imeväisillä

Levetirasetaamin teho on osoitettu aikuisilla kolmessa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joissa levetirasetaamia annettiin 1000 mg, 2000 mg tai 3000 mg päivässä jaettuna kahteen osa-annokseen ja hoidon kesto oli jopa 18 viikkoa. Yhdistetyn analyysin mukaan prosenttiosuus potilaista, joilla paikallisalkuisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 % lähtöarvosta, kun käytettiin vakaata annosta (12/14 viikkoa) oli 27,7 % levetirasetaamiannoksen ollessa 1000 mg, 31,6 % levetirasetaamiannoksen ollessa 2000 mg ja 41,3 % levetirasetaamiannoksen ollessa 3000 mg. Lumelääkettä saaneiden ryhmässä vastaava prosenttiosuus oli 12,6 %.

Pediatriset potilaat

Levetirasetaamin teho on osoitettu lapsilla (4-16-vuotiailla) kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 198 potilasta ja hoidon kesto oli 14 viikkoa. Tässä tutkimuksessa potilaat saivat levetirasetaamia vakaalla annoksella 60 mg/kg päivässä (kahdesti päivässä annosteltuna).
44,6 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä ja 19,6 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä paikallisalkuisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 % lähtöarvosta.
Hoidon jatkuessa pitkäkestoisesti 11,4 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 6 kuukauteen ja 7,2 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 1 vuoteen.

Levetirasetaamin tehoa tutkittiin lapsipotilailla (iältään 1 kuukaudesta alle 4-vuotiaisiin) kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa oli mukana 116 potilasta ja jossa hoito kesti 5 päivää. Potilaille määrättiin tässä tutkimuksessa vuorokausiannos 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg tai 50 mg/kg oraaliliuosta heidän ikäänsä perustuvan titrausohjelman mukaisesti. Tässä tutkimuksessa annos 20 mg/kg/vrk titrattiin annokseen 40 mg/kg/vrk iältään kuukauden, mutta alle kuuden kuukauden ikäisille imeväisille, ja annos 25 mg/kg/vrk titrattiin annokseen 50 mg/kg/vrk imeväisille ja lapsille, jotka olivat iältään kuudesta kuukaudesta alle neljään vuoteen. Kokonaisvuorokausiannos annettiin kahteen päivän aikana annettavaan annokseen jaettuna.
Tehon ensisijainen mittari oli vasteen saaneiden määrä (niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joiden paikallisalkuisten kouristusten esiintymistiheys väheni ≥ 50 % lähtötilanteeseen nähden), minkä arvioi sokkoutettu arvioija keskitetysti 48 tunnin video-EEG:n perusteella. Tehon analyysi tehtiin 109 potilaasta, joista oli vähintään 24 tunnin video-EEG sekä lähtötilanteesta että arviointijaksoilta. Vasteen saaneita katsottiin olevan 43,6 % levetirasetaamihoitoa saaneista potilaista ja 19,6 % lumelääkettä saaneista potilaista. Tulokset olivat yhdenmukaiset koko ikäryhmässä. Kun hoitoa jatkettiin pitkäkestoisesti, 8,6 % potilaista oli kohtauksettomia vähintään 6 kuukauden ajan ja 7,8 % oli kohtauksettomia vähintään vuoden ajan.
Lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa levetirasetaamille on altistettu 35 alle 1-vuotiasta imeväistä, joilla oli paikallisalkuisia kohtauksia. Näistä potilaista vain 13 oli alle 6 kuukauden ikäisiä.

Ainoana epilepsialääkkeenä paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoidossa vähintään 16-vuotiailla potilailla, joilla on äskettäin diagnosoitu epilepsia

Levetirasetaamin teho ainoana epilepsialääkkeenä osoitettiin kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa tutkimuksessa, jossa levetirasetaamia verrattiin säädellysti karbamatsepiinia vapauttavaan lääkevalmisteeseen (ei huonompi kuin vertailu) 576:lla vähintään 16-vuotiaalla potilaalla, joilla on äskettäin diagnosoitu epilepsia. Potilailla piti esiintyä provosoimattomia paikallisalkuisia kohtauksia tai pelkästään yleistyneitä toonis-kloonisia kohtauksia. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko säädellysti karbamatsepiinia vapauttavaa lääkevalmistetta 400-1200 mg päivässä tai levetirasetaamia 1000-3000 mg päivässä ja vasteesta riippuen hoidon kesto oli jopa 121 viikkoa.
6 kuukauden kohtaukseton jakso saatiin 73,0 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä ja 72,8 %:lla potilaista karbamatsepiiniryhmässä; absoluuttinen ero hoitojen välillä oli 0,2 % (95 % CI: −7,8; 8,2). Yli puolella tutkimushenkilöistä kohtauksia ei esiintynyt 12 kuukauden aikana (56,6 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä ja 58,5 %:lla potilaista karbamatsepiiniryhmässä).

Kliinistä hoitokäytäntöä noudattavassa tutkimuksessa voitiin osalta potilaista, joilla levetirasetaamilla saatiin lisälääkkeenä hyvä vaste, purkaa muu samanaikainen epilepsialääkitys (36 aikuista potilasta 69:stä).

Lisälääkkeenä nuoruusiän myoklonista epilepsiaa sairastavien potilaiden myoklonisten kohtausten hoidossa aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla

Levetirasetaamin teho osoitettiin 16 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa vähintään 12-vuotiailla potilailla, joilla on idiopaattinen yleistynyt epilepsia ja myoklonisia kohtauksia erilaisissa oireyhtymissä. Suurimmalla osalla potilaista oli nuoruusiän myokloninen epilepsia.
Tässä tutkimuksessa 58,3 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä (annos 3000 mg päivässä jaettuna kahteen osa-annokseen) ja 23,3 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä myoklonisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 %. Hoidon jatkuessa pitkäkestoisesti 28,6 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 6 kuukauteen ja 21,0 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 1 vuoteen.

Lisälääkkeenä idiopaattista yleistynyttä epilepsiaa sairastavien potilaiden primaarisesti yleistyvien toonis-kloonisten kohtausten hoidossa aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla

Levetirasetaamin teho osoitettiin 24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa aikuisilla, nuorilla ja pienellä määrällä lapsia, joilla on idiopaattinen yleistynyt epilepsia ja primaarisesti yleistyviä toonis-kloonisia kohtauksia erilaisissa oireyhtymissä (nuoruusiän

myokloninen epilepsia, nuoruusiän poissaoloepilepsia, lapsuusiän poissaoloepilepsia tai epilepsia jossa grand mal -kohtauksia esiintyy herätessä). Tässä tutkimuksessa levetirasetaamia annettiin aikuisille ja nuorille 3000 mg päivässä ja lapsille 60 mg/kg päivässä jaettuna kahteen osa-annokseen. 72,2 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä ja 45,2 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä primaarisesti yleistyvien toonis-kloonisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 %. Hoidon jatkuessa pitkäkestoisesti 47,4 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 6 kuukauteen ja 31,5 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 1 vuoteen.

5.2 Farmakokinetiikka

Levetirasetaami on hyvin liukeneva ja hyvin läpäisevä yhdiste. Farmakokinetiikka on lineaarinen ja sekä yksilöiden välinen että yksilöllinen vaihtelu on vähäistä. Puhdistuma ei muutu toistuvassa annostuksessa. Sukupuolen, rodun tai vuorokausirytmin aiheuttamaa vaihtelua ei ole todettu. Farmakokinetiikka on samanlainen terveillä vapaaehtoisilla ja epilepsiaa sairastavilla potilailla.

Levetirasetaamin täydellisestä ja lineaarisesta imeytymisestä johtuen plasman lääkeainepitoisuus voidaan ennustaa suoraan oraalisesta annoksesta mg/kg. Tämän vuoksi plasman levetirasetaamipitoisuutta ei tarvitse seurata.

Aikuisilla ja lapsilla on osoitettu merkittävä korrelaatio syljen ja plasman pitoisuuksien välillä (syljen ja plasman pitoisuuksien suhde oli välillä 1–1,7 oraalisella tabletilla ja oraaliliuoksella 4 tuntia annoksen ottamisen jälkeen).

Aikuiset ja nuoret

Imeytyminen

Levetirasetaami imeytyy oraalisesti annettuna nopeasti ja sen hyötyosuus on lähes 100 %. Huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutetaan 1,3 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Plasmapitoisuuden vakaa tila saavutetaan kahden päivän kuluttua lääkityksen aloittamisesta, kun lääkeannos otetaan kaksi kertaa päivässä.
Huippupitoisuus (C_{max}) on tavallisesti 31 µg/ml 1000 mg:n kerta-annoksen jälkeen ja vastaavasti 43 µg/ml annoksen 1000 mg kahdesti päivässä jälkeen.
Imeytyvän määrän osuus on annoksesta riippumaton eikä ruoka vaikuta siihen.

Jakautuminen

Tietoa lääkkeen jakautumisesta ihmisen kudoksiin ei ole.
Levetirasetaami ja sen päämetaboliitti eivät sitoudu merkittävästi plasman proteiineihin (< 10 %).
Levetirasetaamin jakaantumistilavuus on noin 0,5-0,7 l/kg, mikä vastaa elimistön koko nestetilavuutta.

Biotransformaatio

Levetirasetaamista metaboloituu ihmisessä vain pieni osuus. Päämetaboliareitti (24 % annoksesta) on asetamidiryhmän entsymaattinen hydrolyysi. Päämetaboliitin, ucb L057, muodostuminen ei tapahdu maksan sytokromi P_{450}-isoentsyymien avulla. Asetamidiryhmän hydrolyysi tapahtuu useissa eri kudoksissa, kuten verisoluissa. Metaboliitti ucb L057 on farmakologisesti inaktiivinen.

Lisäksi on identifioitu kaksi muuta metaboliittia. Toinen muodostuu pyrrolidiinirenkaan hydrolysoituessa (1,6 % annoksesta) ja toinen pyrrolidiinirenkaan avautuessa (0,9 % annoksesta). Muiden tunnistamattomien metaboliittien osuus on vain 0,6 % annoksesta.

Enantiomeerin muuttumista toiseen muotoon ei tapahdu levetirasetaamille tai sen päämetaboliitille *in vivo*.

In vitro -interaktiotutkimukset ovat osoittaneet, että levetirasetaami ja sen päämetaboliitti eivät estä tärkeimpiä maksan sytokromi P_{450}-isoentsyymejä (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 1A2),

glukuronyylitransferaaseja (UGT1A1 ja UGT1A6) eivätkä vaikuta ihmisen epoksidihydroksylaasin aktiivisuuteen. Levetirasetaami ei vaikuta myöskään valproaatin glukuronidaatioon *in vitro.* Levetirasetaamilla oli vähän tai ei lainkaan vaikutusta CYP1A2-, SULT1E1- tai UGT1A1-maksaentsyymeihin ihmisen maksasoluviljelmässä. Levetirasetaami indusoi lievästi CYP2B6- ja CYP3A4-entsyymejä. *In vitro* ja *in vivo* -yhteisvaikutustutkimukset oraalisten ehkäisyvalmisteiden, digoksiinin ja varfariinin kanssa osoittavat, ettei merkittävää entsyymi-induktiota *in vivo* ole odotettavissa. Tästä johtuen Keppran interaktiot muiden lääkeaineiden kanssa (tai päinvastoin) ovat epätodennäköisiä.

Eliminaatio

Puoliintumisaika plasmassa on aikuisilla 7±1 tuntia eikä se muutu annoksen tai antotavan muuttuessa eikä toistuvan annostelun yhteydessä. Kokonaispuhdistuman keskiarvo on 0,96 ml/min/kg.

Eritys tapahtuu pääosin virtsaan, keskimäärin 95 % annoksesta (noin 93 % annoksesta on erittynyt 48 tunnin aikana). Ulosteeseen erittyy vain 0,3 % annoksesta.
Ensimmäisen 48 tunnin aikana levetirasetaamista erittyy virtsaan kumulatiivisesti 66 % annoksesta ja vastaavasti päämetaboliitista 24 %.
Levetirasetaamin munuaispuhdistuma on 0,6 ml/min/kg ja ucb L057:n 4,2 ml/min/kg. Tämä osoittaa, että levetirasetaami erittyy suodattumalla munuaiskeräsistä, mutta imeytyy takaisin munuaistiehyistä ja että päämetaboliitti erittyy samoin munuaiskeräsistä suodattumalla mutta sen lisäksi myös aktiivisesti munuaistiehyistä. Levetirasetaamin eritys on suhteessa kreatiniinipuhdistumaan.

Iäkkäät

Iäkkäillä puoliintumisaika on pidentynyt noin 40 % (10-11 tuntia). Tämä johtuu iäkkäiden munuaistoiminnan heikkenemisestä (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Levetirasetaamin ja sen päämetaboliitin kokonaispuhdistuma on verrannollinen kreatiniinipuhdistumaan. Sen vuoksi potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, suositellaan Keppran päivittäisen ylläpitoannoksen pienentämistä potilaan kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Vastaavasti aikuisilla myöhäisvaiheen munuaispotilailla, joilla oli anuria, puoliintumisaika oli noin 25 tuntia dialyysien välisenä aikana ja 3,1 tuntia dialyysin aikana.
Tavanomaisen 4 tuntia kestävän dialyysin aikana poistui 51 % levetirasetaamista.

Maksan vajaatoiminta

Lievä ja keskivaikea maksan vajaatoiminta eivät vaikuta merkitsevästi levetirasetaamin puhdistumaan. Useimmilla vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla levetirasetaamin puhdistuma on pienentynyt yli 50 %, mikä johtuu samanaikaisesta munuaisten vajaatoiminnasta (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Lapset (4-12-vuotiaat)

Levetirasetaamin puoliintumisaika epilepsiaa sairastavilla lapsilla (6-12-vuotiailla) oli 6,0 tuntia suun kautta annetun kerta-annoksen (20 mg/kg) jälkeen. Potilaan painoon suhteutettu kokonaispuhdistuma oli 30 % suurempi kuin aikuisilla epilepsiapotilailla.

Levetirasetaami imeytyi nopeasti epilepsiaa sairastavilla lapsilla (4-12-vuotiailla) toistuvan oraalisen annostelun jälkeen (20-60 mg/kg/vrk). Huippupitoisuus plasmassa havaittiin 0,5-1 tunnin kuluttua annostelun jälkeen. Huippupitoisuus plasmassa ja AUC-arvo kasvoivat lineaarisesti ja annoksesta

riippuvaisesti. Eliminaation puoliintumisaika oli keskimäärin 5 tuntia. Näennäinen puhdistuma oli 1,1 ml/min/kg.

Imeväiset ja lapset (1 kk–4 vuotta)

Levetirasetaami imeytyi nopeasti ja huippupitoisuudet plasmassa havaittiin noin 1 tunti annostelun jälkeen, kun epilepsiaa sairastaville lapsille (1 kk–4 vuotta) annettiin kerta-annos (20 mg/kg) 100 mg/ml oraaliliuosta. Farmakokineettiset tulokset osoittivat, että puoliintumisaika oli lyhyempi (5,3 tuntia) kuin aikuisilla (7,2 tuntia) ja näennäinen puhdistuma nopeampi (1,5 ml/min/kg) kuin aikuisilla (0,96 ml/min/kg).

Iältään 1 kuukaudesta 16-vuotiaisiin potilaisiin perustuva populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että paino korreloi merkittävästi näennäisen puhdistuman kanssa (puhdistuma suureni, kun paino lisääntyi) sekä näennäisen jakaantumistilavuuden kanssa. Myös ikä vaikutti kumpaankin muuttujaan. Tämä vaikutus oli selkein nuoremmilla imeväisillä ja se väheni iän lisääntymisen myötä, ja oli hyvin vähäinen noin 4 vuoden iässä.

Kummassakin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä levetirasetaamin näennäinen puhdistuma suureni noin 20 %, kun se annettiin samanaikaisesti entsyymejä indusoivan epilepsialääkkeen kanssa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisissä tutkimuksissa ei ole ilmaantunut erityisiä ihmiseen kohdistuvia riskejä tavanomaisten farmakologisten turvallisuustutkimusten eikä genotoksisuus- tai karsinogeenisuuskokeiden perusteella. Haittavaikutukset, joita ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa, mutta joita todettiin rotilla ja vähäisemmässä määrin myös hiirillä, olivat adaptaatioon viittaavia maksamuutoksia, kuten maksan painon nousu ja keskilohkon hypertrofia sekä rasvakertymät ja kohonneet plasman maksaentsyymiarvot; eläinten altistus oli samaa luokkaa kuin ihmisellä ja muutoksilla saattaa olla merkitystä myös kliinisessä käytössä.

Rotilla annoksiin 1800 mg/kg/vrk saakka (kuusinkertainen annos ihmiselle suurimpaan suositeltuun annokseen nähden kehon pinta-alan (mg/m^2) tai altistuksen perusteella) vanhemmilla ja F1-sukupolvella ei havaittu haitallisia reaktioita urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen eikä lisääntymiseen liittyviin toimintoihin.

Rotilla tehtiin kaksi alkion ja sikiön kehitystä selvittävää tutkimusta annoksilla 400 mg/kg/vrk, 1200 mg/kg/vrk ja 3600 mg/kg/vrk. Annoksella 3600 mg/kg/vrk vain toisessa näistä kahdesta alkion ja sikiön kehitystä selvittävästä tutkimuksesta sikiön painon vähäiseen vähenemiseen liittyi luuston muutosten/lievien poikkeavuuksien marginaalista lisääntymistä. Alkiokuolleisuuteen kohdistuvaa vaikutusta ei todettu eikä epämuodostumien esiintyvyys ollut lisääntynyt. Tiineille naarasrotille haitaton annos (NOAEL, No Observed Adverse Effect Level) oli 3600 mg/kg/vrk (12 kertaa ihmiselle suositeltu suurin vuorokausiannos kehon pinta-alan perusteella laskettuna) ja sikiöille 1200 mg/kg/vrk.

Kaniineilla tehtiin neljä alkion ja sikiön kehitystä selvittävää tutkimusta annoksilla 200 mg/kg/vrk, 600 mg/kg/vrk, 800 mg/kg/vrk, 1200 mg/kg/vrk ja 1800 mg/kg/vrk. Annos 1800 mg/kg/vrk aiheutti emolle huomattavaa toksisuutta, ja sikiön painon laskuun liittyi suurentunutta sikiön sydämen ja verisuoniston/luuston poikkeavuuksien esiintyvyyttä. Haitaton annos (NOAEL) oli emoille < 200 mg/kg/vrk ja sikiöille 200 mg/kg/vrk (vastaa suurinta ihmiselle suositeltua vuorokausiannosta kehon pinta-alan perusteella laskettuna).
Peri- ja postnataalista kehitystä tutkittiin rotilla levetirasetaamiannoksilla 70 mg/kg/vrk, 350 mg/kg/vrk ja 1800 mg/kg/vrk. Haitaton annos (NOAEL) F0-naaraille, samoin kuin F1-jälkeläisten eloonjäännin, kasvun ja kehityksen kannalta vieroitukseen saakka, oli ≥ 1800 mg/kg/vrk (6 kertaa ihmiselle suositeltu suurin vuorokausiannos kehon pinta-alan perusteella laskettuna).

Vastasyntyneillä ja nuorilla rotilla ja koirilla tehdyt eläintutkimukset osoittivat, että haitallisia vaikutuksia ei havaittu missään tavallisissa kehittymisen tai henkisen kypsymisen loppuarvoissa

annoksilla aina 1800 mg/kg/vrk saakka (6–17 kertaa ihmiselle suositeltu suurin vuorokausiannos kehon pinta-alan perusteella laskettuna).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin
Kroskarmelloosinatrium
Makrogoli 6000
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste
Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 3350
Talkki
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini/PVC-läpipainolevyt koteloissa.
Pakkauskoot 10, 20, 30, 50, 60, 100 ja 120 kalvopäällysteistä tablettia sekä monipakkaus, jossa 200 (kaksi 100 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia.

Yksittäispakatut alumiini/PVC-läpipainopakkaukset koteloissa sisältävät 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29. syyskuuta 2000
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. elokuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla https://www.ema.europa.eu.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Keppra 750 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 750 mg levetirasetaamia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,19 mg paraoranssia (E110).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.
Oranssi, soikean muotoinen, jakouurteellinen tabletti, jonka pituus on 18 mm ja jonka toisella puolella on merkintä ”ucb” ja ”750”.
Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keppra on tarkoitettu ainoaksi epilepsialääkkeeksi paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoitoon aikuisille ja vähintään 16-vuotiaille nuorille, joilla on äskettäin diagnosoitu epilepsia.

Keppra on tarkoitettu lisälääkkeeksi
- epilepsiapotilaiden paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoitoon aikuisille, nuorille, lapsille, ja imeväisikäisille 1 kuukauden iästä lähtien.
- nuoruusiän myoklonista epilepsiaa sairastavien potilaiden myoklonisten kohtausten hoitoon aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille.
- idiopaattista yleistynyttä epilepsiaa sairastavien potilaiden primaarisesti yleistyvien toonis-kloonisten kohtausten hoitoon aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Paikallisalkuiset kohtaukset
Suositeltu annostus ainoana lääkkeenä (vähintään 16-vuotiaille) ja lisälääkkeenä on sama, kuten jäljempänä esitetään.

Kaikki käyttöaiheet

Aikuiset (≥ 18-vuotiaat) ja 12–17-vuotiaat nuoret (≥ 50 kg)

Aloitusannos on 500 mg kaksi kertaa päivässä. Lääkityksen voi aloittaa tällä annoksella jo ensimmäisestä hoitopäivästä lähtien. Aloitusannos voi kuitenkin olla pienempi 250 mg kaksi kertaa päivässä, jos lääkäri katsoo sen aiheelliseksi arvioituaan kohtausten vähenemistä mahdollisiin haittavaikutuksiin nähden. Annos voidaan kahden viikon jälkeen nostaa 500 mg:aan kaksi kertaa päivässä.

Kliinisestä vasteesta ja siedettävyydestä riippuen vuorokausiannos voidaan nostaa annokseen 1500 mg kaksi kertaa päivässä. Annosta voidaan muuttaa lisäämällä tai vähentämällä vuorokausiannosta 250 mg tai 500 mg kaksi kertaa päivässä 2-4 viikon välein.

12–17-vuotiaat nuoret (< 50 kg) ja vähintään 1 kuukauden ikäiset lapset

Lääkärin on määrättävä potilaalle hänen painonsa, ikänsä ja annoksensa perusteella sopivin lääkemuoto, pakkauskoko ja vahvuus. Katso painoon perustuvat annostusohjeet kohdasta *Pediatriset potilaat*.

Hoidon lopettaminen
Jos levetirasetaamihoito on lopetettava, lääkitystä on suositeltavaa vähentää asteittain (esim. yli 50 kg:n painoisilla aikuisilla ja nuorilla vähentämällä 500 mg kaksi kertaa päivässä 2-4 viikon välein; yli 6 kuukauden ikäisillä imeväisillä, alle 50 kg:n painoisilla lapsilla ja nuorilla annosta ei saa laskea enempää kuin 10 mg/kg kaksi kertaa päivässä kahden viikon välein; alle 6 kuukauden ikäisillä imeväisillä annosta ei saa laskea enempää kuin 7 mg/kg kaksi kertaa päivässä kahden viikon välein).

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat)

Iäkkäiden potilaiden annos suositellaan määritettäväksi munuaisten toimintakyvyn perusteella (ks. Munuaisten vajaatoiminta).

Munuaisten vajaatoiminta

Vuorokausiannos on yksilöitävä munuaisten toiminnan mukaan.

Aikuisille potilaille annos säädetään seuraavan taulukon mukaisesti. Annostaulukkoa varten tarvitaan arvio potilaan kreatiniinipuhdistumasta (CLcr) ml/min. Aikuisten ja vähintään 50 kg:n painoisten nuorten CLcr voidaan arvioida määrittämällä seerumin kreatiniinipitoisuus (mg/dl) ja sijoittamalla se seuraavaan kaavaan:

$$CL_{cr}\ (\text{ml/min}) = \frac{[140 - \text{ikä (vuosina)}] \times \text{paino (kg)}}{72 \times \text{seerumin kreatiniini (mg/dl)}} \quad (\times\ 0{,}85 \text{ jos kyseessä on nainen})$$

Kreatiniinipuhdistuma suhteutetaan tämän jälkeen kehon pinta-alaan (BSA = body surface area) seuraavasti:

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

Annosmuutos munuaisten vajaatoiminnassa aikuisilla ja yli 50 kg:n painoisilla nuorilla potilailla:

Ryhmä	Kreatiniinipuhdistuma (ml/min/1,73 m^2)	Annos ja antotiheys
Normaali	≥ 80	500-1500 mg kahdesti päivässä
Lievä	50-79	500-1000 mg kahdesti päivässä
Keskivaikea	30-49	250-750 mg kahdesti päivässä
Vaikea	< 30	250-500 mg kahdesti päivässä
Myöhäisvaiheen munuaissairaus – dialyysipotilas [(1)]	-	500-1000 mg kerran päivässä [(2)]

[(1)] 750 mg levetirasetaamia on suositeltava aloitusannos ensimmäisenä hoitopäivänä.
[(2)] Dialyysin jälkeen suositellaan 250-500 mg:n lisäannosta.

Lapsille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, levetirasetaamin annos täytyy määrittää munuaisten toiminnan mukaisesti, sillä levetirasetaamin puhdistuma riippuu munuaisten toiminnasta. Suositus perustuu tutkimukseen aikuisilla munuaisten vajaatoimintapotilailla.

Nuorten, lasten ja imeväisikäisten CLcr (ml/min/1,73 m^2) voidaan arvioida määrittämällä seerumin kreatiniinipitoisuus (mg/dl) ja sijoittamalla se seuraavaan kaavaan (Schwartzin laskukaava):

$$CL_{cr}\ (ml/min/1{,}73\ m^2) = \frac{\text{Pituus (cm) x ks}}{\text{Seerumin kreatiniini (mg/dl)}}$$

ks = 0,45 täysiaikaisina syntyneistä vauvoista 1 vuoden ikään; ks = 0,55 alle 13-vuotiaat lapset ja nuoret tytöt; ks = 0,7 nuoret pojat

Annosmuutos munuaisten vajaatoiminnassa imeväisillä, lapsilla ja alle 50 kg:n painoisilla nuorilla potilailla:

Ryhmä	Kreatiniini-puhdistuma (ml/min/1,73 m^2)	Annos ja antotiheys [1]	
		1–<6 kuukauden ikäiset imeväiset	6–23 kuukauden ikäiset imeväiset, alle 50 kg:n painoiset lapset ja nuoret
Normaali	≥ 80	7–21 mg/kg (0,07–0,21 ml/kg) kahdesti päivässä	10–30 mg/kg (0,10–0,30 ml/kg) kahdesti päivässä
Lievä	50–79	7–14 mg/kg (0,07–0,14 ml/kg) kahdesti päivässä	10–20 mg/kg (0,10–0,20 ml/kg) kahdesti päivässä
Keskivaikea	30–49	3,5–10,5 mg/kg (0,035–0,105 ml/kg) kahdesti päivässä	5–15 mg/kg (0,05–0,15 ml/kg) kahdesti päivässä
Vaikea	< 30	3,5–7 mg/kg (0,035–0,07 ml/kg) kahdesti päivässä	5–10 mg/kg (0,05–0,10 ml/kg) kahdesti päivässä
Myöhäisvaiheen munuaissairaus -dialyysipotilas	-	7–14 mg/kg (0,07–0,14 ml/kg) kerran päivässä [2] [4]	10–20 mg/kg (0,10–0,20 ml/kg) kerran päivässä [3] [5]

[1] Keppra-oraaliliuosta tulee käyttää alle 250 mg:n annoksiin; annoksiin, jotka eivät ole 250 mg:n kerrannaisia (annossuositus ei ole saavutettavissa ottamalla useampia tabletteja); ja potilaille, jotka eivät voi niellä tabletteja.
[2] Kyllästysannosta 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) levetirasetaamia suositellaan ensimmäisenä hoitopäivänä.
[3] Kyllästysannosta 15 mg/kg (0,15 ml/kg) levetirasetaamia suositellaan ensimmäisenä hoitopäivänä.
[4] Dialyysin jälkeen suositellaan lisäannosta 3,5-7 mg/kg (0,035–0,07 ml/kg).
[5] Dialyysin jälkeen suositellaan lisäannosta 5-10 mg/kg (0,05–0,10 ml/kg).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa lievässä tai keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa. Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa kreatiniinipuhdistuma ei välttämättä anna todellista kuvaa munuaisten vajaatoiminnan asteesta. Tämän vuoksi suositellaan päivittäisen ylläpitoannoksen pienentämistä 50 %:lla, jos kreatiniinipuhdistuma on < 60 ml/min/1,73 m^2.

Pediatriset potilaat

Lääkärin on määrättävä potilaalle hänen ikänsä, painonsa ja annoksensa perusteella sopivin lääkemuoto, pakkauskoko ja vahvuus.

Tablettimuoto ei sovi imeväisikäisille ja alle 6-vuotiaille lapsille. Tälle ikäryhmälle suositellaan käytettäväksi Keppra-oraaliliuosta. Lisäksi saatavilla olevien tablettien vahvuudet eivät sovi aloitusannokseksi lapsille, joiden paino on vähemmän kuin 25 kg:a, jotka eivät voi niellä tabletteja tai annos on pienempi kuin 250 mg:aa. Kaikissa näissä tapauksissa tulee käyttää Keppra-oraaliliuosta.

Ainoana lääkkeenä

Keppran turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 16-vuotiaiden nuorten hoidossa ainoana lääkkeenä ei ole varmistettu.
Tietoja ei ole saatavilla.

16–17-vuotiaat nuoret (≥ 50 kg), joilla on paikallisalkuisia (sekundaarisesti yleistyviä tai yleistymättömiä) kohtauksia ja äskettäin diagnosoitu epilepsia.
Katso edellä kohta *Aikuiset (≥ 18-vuotiaat) ja 12–17-vuotiaat nuoret (≥ 50 kg).*

Lisälääkkeenä 6–23 kuukauden ikäisille imeväisille, 2-11-vuotiaille lapsille ja 12-17-vuotiaille nuorille (< 50 kg)

Keppra-oraaliliuos on suositeltavin lääkemuoto imeväisikäisille ja alle 6-vuotiaille lapsille.

Vähintään 6-vuotiaat lapset: Keppra-oraaliliuosta tulee käyttää alle 250 mg:n annoksiin; annoksiin, jotka eivät ole 250 mg:n kerrannaisia (annossuositus ei ole saavutettavissa ottamalla useampia tabletteja); ja potilaille, jotka eivät voi niellä tabletteja.
Kaikkiin käyttöaiheisiin tulee käyttää matalinta tehokasta annosta. Aloitusannos on 25 kg:n painoiselle lapselle tai nuorelle 250 mg kaksi kertaa päivässä ja enimmäisannos 750 mg kaksi kertaa päivässä.

Kaikissa käyttöaiheissa annos lapsille, jotka painavat 50 kg tai enemmän, on sama kuin aikuisille. Katso tiedot kaikista käyttöaiheista edellä kohdasta *Aikuiset (≥ 18-vuotiaat) ja 12–17-vuotiaat nuoret (≥ 50 kg).*

Liitännäishoito 1–<6 kuukauden ikäisille imeväisille

Imeväisikäisten hoitoon käytettävä lääkemuoto on oraaliliuos.

Antotapa
Tabletit otetaan suun kautta, niellään riittävän nestemäärän kanssa joko aterian yhteydessä tai ilman. Suun kautta tapahtuvassa annostelussa levetirasetaamin kitkerä maku voi tuntua. Vuorokausiannos jaetaan kahteen yhtä suureen kerta-annokseen, kerta-annos otetaan kaksi kertaa päivässä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille pyrrolidonijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaisten vajaatoiminta
Levetirasetaamin käyttö munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä saattaa edellyttää annoksen pienentämistä. Potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, suositellaan munuaisten toimintakyvyn arviointia ennen annoksen valintaa (ks. kohta 4.2).

Akuutti munuaisvaurio
Levetirasetaamin käyttöön on joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa yhdistetty akuutti munuaisvaurio, jonka ilmenemisajankohta on vaihdellut muutamasta päivästä useisiin kuukausiin hoidon aloittamisesta.

Verisolumäärät
Levetirasetaamin annon yhteydessä, yleensä hoidon alussa, on joissakin harvinaisissa tapauksissa kuvattu verisolumäärien pienenemistä (neutropeniaa, agranulosytoosia, leukopeniaa, trombosytopeniaa ja pansytopeniaa). Täydellinen verenkuva tulisi määrittää, jos potilaalla ilmenee huomattavaa heikkoutta, kuumetta, uusiutuvia infektioita tai hyytymishäiriöitä (ks. kohta 4.8).

Itsemurha
Epilepsialääkkeiden (myös levetirasetaamin) käyttäjillä on raportoitu itsemurhia, itsemurhayrityksiä, itsetuhoajatuksia ja -käyttäytymistä. Satunnaistettujen, lumekontrolloitujen epilepsialääketutkimusten meta-analyysi osoitti itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen riskin vähäistä lisääntymistä. Riskin kasvun mekanismia ei tunneta.

Potilaita tulee seurata masennuksen ja/tai itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen varalta, ja asianmukaisen hoidon tarvetta tulee harkita. Potilaita (ja heidän omaisiaan) tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli masennusta ja/tai itsetuhoajatuksia tai -käyttäytymistä esiintyy.

Poikkeava ja aggressiivinen käyttäytyminen
Levetirasetaami voi aiheuttaa psykoottisia oireita ja poikkeavaa käyttäytymistä, kuten ärtyneisyyttä ja aggressiivisuutta. Levetirasetaamihoitoa saavia potilaita on seurattava merkittäviin mielialan ja/tai persoonallisuuden muutoksiin viittaavien psykiatristen oireiden varalta. Jos tällaista käyttäytymistä havaitaan, on harkittava hoidon mukauttamista tai asteittaista lopettamista. Jos harkitaan hoidon lopettamista, ks. kohta 4.2.

Kohtausten paheneminen
Levetirasetaami voi muiden epilepsialääkkeiden tavoin harvinaisissa tapauksissa lisätä kouristusten määrää tai niiden vaikeusastetta. Tätä paradoksaalista vaikutusta on raportoitu lähinnä ensimmäisen kuukauden kuluessa levetirasetaamin aloittamisesta tai annoksen suurentamisesta, ja se korjautuu lääkkeen lopettamisen tai annoksen pienentämisen jälkeen. Potilaita on neuvottava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriinsä, jos epilepsia pahenee.
Tehon puutteesta tai kohtausten pahenemisesta on raportoitu esimerkiksi potilailla, joiden epilepsiaan liittyy jänniteherkän natriumkanavan alfa-alayksikön 8 (SCN8A) mutaatioita.

Sydänsähkökäyrässä todettava QT-ajan pidentyminen
Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on havaittu harvinaisina tapauksina sydänsähkökäyrässä (EKG) todettavaa QT-ajan pidentymistä. Jos potilaalla on pidentynyt QTc-aika, jos potilasta hoidetaan samanaikaisesti QTc-aikaan vaikuttavilla lääkkeillä tai jos potilaalla on ennestään oleellinen sydänsairaus tai elektrolyyttihäiriöitä, levetirasetaamin käytössä on oltava varovainen.

Pediatriset potilaat
Tablettimuotoinen valmiste ei sovi imeväisikäisille ja alle 6-vuotiaille lapsille.

Saatavilla olevan tiedon perusteella vaikutuksia kasvuun ja puberteettiin lapsilla ei ole. Pitkäaikaiset vaikutukset lasten oppimiseen, älykkyyteen, kasvuun, umpierityksen, puberteettiin ja lisääntymiskykyyn eivät kuitenkaan ole selvillä.

Apuaineet
Keppra 750 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät väriainetta E110, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

Natriumsisältö
Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Epilepsialääkkeet
Kliinisten tutkimusten tulokset aikuisilla osoittavat, että levetirasetaami ei vaikuta seuraavien epilepsialääkkeiden pitoisuuksiin seerumissa: fenytoiini, karbamatsepiini, valproaatti, fenobarbitaali, lamotrigiini, gabapentiini, primidoni ja että mainitut epilepsialääkkeet eivät vaikuta levetirasetaamin farmakokinetiikkaan.

Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa ei havaittu lapsipotilailla, joille annettiin levetirasetaamia jopa 60 mg/kg/vrk ja tämä tulos vastaa havaintoja aikuisilla. Retrospektiivinen arvio farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista 4-17-vuotiailla epilepsiaa sairastavilla lapsilla ja nuorilla vahvisti, että suun kautta annetun levetirasetaamin käyttö lisälääkityksenä ei vaikuttanut samanaikaisesti annettujen karbamatsepiinin ja valproaatin vakaan tilan pitoisuuksiin seerumissa. Kuitenkin entsyymejä indusoivia epilepsialääkkeitä käyttävillä lapsilla levetirasetaamin puhdistuma kasvaa 20 %:lla. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Probenesidi
Probenesidin (aine, joka estää erytystä munuaistiehyistä) on osoitettu annoksella 500 mg neljästi päivässä pienentävän päämetaboliitin, mutta ei levetirasetaamin, munuaispuhdistumaa. Metaboliitin pitoisuudet jäävät kuitenkin pieniksi.

Metotreksaatti
Levetirasetaamin ja metotreksaatin samanaikaisen annon on raportoitu vähentävän metotreksaatin puhdistumaa, jolloin metotreksaatin pitoisuus veressä suurenee tai metotreksaatti säilyy veressä tavallista pitempään ja voi aiheuttaa toksisuutta. Veren metotreksaatti- ja levetirasetaamipitoisuuksia on seurattava tarkoin, jos potilas saa samanaikaista hoitoa näillä kahdella lääkeaineella.

Oraaliset ehkäisyvalmisteet ja muut farmakokineettiset yhteisvaikutukset
Levetirasetaami (1000 mg päivässä) ei vaikuttanut oraalisten ehkäisyvalmisteiden (etinyyliestradioli ja levonorgestreeli) farmakokinetiikkaan, eikä endokriinisiin muuttujiin (luteinisoiva hormoni ja progesteroni). Levetirasetaami (2000 mg päivässä) ei vaikuttanut digoksiinin eikä varfariinin farmakokinetiikkaan, protrombiiniajat pysyivät muuttumattomina. Yhteiskäyttö digoksiinin, oraalisten ehkäisyvalmisteiden ja varfariinin kanssa ei vaikuttanut levetirasetaamin farmakokinetiikkaan.

Laksatiivit
Alentuneesta levetirasetaamin tehosta on yksittäisiä raportteja, kun osmoottista laksatiivia, makrogolia, on annettu samanaikaisesti suun kautta otetun levetirasetaamin kanssa. Siksi makrogolia ei pidä ottaa suun kautta tuntia ennen levetirasetaamin ottoa tai tuntia sen jälkeen.

Ruoka ja alkoholi
Ruoka ei vaikuta levetirasetaamista imeytyvään määrään, mutta imeytymisnopeus hidastuu hieman. Tietoja levetirasetaamin ja alkoholin yhteisvaikutuksesta ei ole.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi
Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee antaa asiantuntijan neuvontaa. Levetirasetaamihoitoa on arvioitava, kun nainen suunnittelee raskautta. Kaikkien epilepsialääkkeiden tavoin myös levetirasetaamin äkillistä keskeyttämistä on vältettävä, sillä se voi aiheuttaa läpilyöntikohtauksia (*breakthrough*), joilla voi puolestaan olla vakavia seurauksia naiselle ja syntymättömälle lapselle. Monoterapiaa on suosittava aina kuin mahdollista, koska hoitoon useilla epilepsialääkkeillä voi käytetyistä epilepsialääkkeistä riippuen liittyä monoterapiaan verrattuna korkeampi synnynnäisten epämuodostumien riski.

Raskaus
Huomattava määrä markkinoille tulon jälkeistä tietoa raskaana olevista naisista, jotka altistuivat levetirasetaamimonoterapialle (yli 1800, joista yli 1500 altistui raskauden ensimmäisen kolmanneksen

aikana), ei viittaa vakavien synnynnäisten epämuodostumien riskin lisääntymiseen. Levetirasetaamimonoterapialle kohdussa altistuneiden lasten neurologisesta kehityksestä on saatavilla vain vähän tietoa. Tiedot kahdesta ei-kokeellisesta väestöpohjaisesta rekisteritutkimuksesta, jotka tehtiin pääosin samasta pohjoismaisesta tietoaineistosta ja johon kuului yli 1 000 epilepsiaa sairastavalle äidille syntynyttä lasta, jotka olivat raskauden aikana altistuneet levetirasetaamimonoterapialle, eivät viittaa autismikirjon häiriöiden tai älyllisen kehitysvammaisuuden riskin lisääntymiseen verrattuna epilepsiaa sairastaville äideille syntyneisiin lapsiin, jotka eivät olleet altistuneet epilepsialääkkeille kohdussa. Levetirasetaamiryhmän lasten keskimääräinen seuranta-aika oli lyhyempi kuin epilepsialääkkeille altistumattomien lasten seuranta-aika (esim. 4,4 vuotta vs. 6,8 vuotta yhdessä tutkimuksessa).
Levetirasetaamia voi käyttää raskauden aikana, jos sitä huolellisen arvioinnin jälkeen pidetään kliinisesti tarpeellisena. Tällaisessa tapauksessa suositellaan pienintä tehokasta annosta. Raskaudenaikaiset fysiologiset muutokset voivat vaikuttaa levetirasetaamin pitoisuuteen. Levetirasetaamipitoisuuden pienenemistä plasmassa on havaittu raskauden aikana. Pieneneminen on voimakkaampaa raskauden viimeisen kolmanneksen aikana (enimmillään 60 % pitoisuudesta ennen raskautta). Levetirasetaamia saavien raskaana olevien naisten asianmukainen hoito tulee taata.

Imetys
Levetirasetaami erittyy äidinmaitoon, joten imettämistä ei suositella. Mikäli imetyksen aikana tarvitaan levetirasetaamihoitoa, tulisi hoidon hyödyt ja riskit punnita rintaruokinnan tärkeys huomioiden.

Hedelmällisyys
Eläinkokeissa ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Kliinisiä tietoja ei ole, joten mahdollista riskiä ihmiselle ei tiedetä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Levetirasetaamilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Koska yksilöllinen herkkyys vaihtelee, jotkut potilaat saattavat olla etenkin hoidon alussa tai annosta suurennettaessa uneliaita tai kokea muita keskushermostoon liittyviä oireita. Tämän vuoksi näille potilaille suositellaan varovaisuutta tarkkuutta vaativissa tehtävissä, esim. autolla ajamisen ja koneiden käytön yhteydessä. Potilaita kehotetaan välttämään autolla ajoa ja koneiden käyttämistä kunnes on todettu, että heidän kykynsä tehdä näitä tehtäviä ei ole heikentynyt.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuustietojen yhteenveto

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat nenänielun tulehdus, uneliaisuus, päänsärky, väsymys ja heitehuimaus. Seuraava haittavaikutusprofiili perustuu yhdistettyihin tutkimustuloksiin lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista, jotka kattoivat valmisteen kaikki käyttöaiheet. Yhteensä 3416 potilasta sai levetirasetaamihoitoa. Näitä tietoja on täydennetty levetirasetaamihoitoa koskevilla tuloksilla vastaavista avoimista jatkotutkimuksista sekä valmisteen markkinoilletulon jälkeisillä kokemuksilla. Levetirasetaamin turvallisuusprofiili on yleisesti ottaen samankaltainen kaikissa ikäryhmissä (aikuis- ja lapsipotilailla) sekä kaikissa valmisteelle hyväksytyissä epilepsian käyttöaiheissa.

Haittavaikutustaulukko

Kliinisistä tutkimuksista (aikuisilla, nuorilla, lapsilla ja yli 1 kuukauden ikäisillä imeväisillä) ja markkinoille tulon jälkeisestä seurannasta kertyneet tiedot haittavaikutuksista on lueteltu ohessa kohde-elimien ja haittavaikutuksen yleisyyden mukaisesti. Haittavaikutukset on esitetty vakavuudeltaan alenevassa järjestyksessä, ja niiden yleisyys on ilmaistu seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ja hyvin harvinainen (< 1/10 000).

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Yleisyysluokka				
	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Infektiot	Nenänielun tulehdus			Infektio	
Veri ja imukudos			Trombosytopenia, leukopenia	Pansytopenia, neutropenia, agranulosytoosi	
Immuuni-järjestelmä				Lääkeaine-ihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (DRESS)[1], yliherkkyys (myös angioedeema ja anafylaksia)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Syömishäiriö	Painonlasku, painonnousu	Hyponatremia	
Psyykkiset häiriöt		Masennus, vihamielisyys/ aggressiivisuus, ahdistuneisuus, unettomuus, hermostuneisuus/ ärtyneisyys	Itsemurhayritys, itsemurha-ajatukset, psykoottinen häiriö, poikkeava käyttäytyminen, aistiharha, vihantunne, sekavuustila, paniikkikohtaus, affektilabiilius/ mielialanvaihtelut, agitaatio	Itsemurha, persoonallisuus-häiriö, poikkeavat ajatukset, delirium	Pakko-oireinen häiriö[2]
Hermosto	Uneliaisuus, päänsärky	Kouristus, tasapainohäiriö, heitehuimaus, letargia, vapina	Muistinmenetys, muistin heikkeneminen, koordinaatiohäiriö/ ataksia, tuntoharhat, tarkkaavaisuuden häiriintyminen	Koreoatetoosi, dyskinesia, hyperkinesia, kävelyn häiriö, enkefalopatia, kohtausten paheneminen, pahanlaatuinen neurolepti-oireyhtymä[3]	
Silmät			Kaksoiskuvat, näön hämärtyminen		
Kuulo ja tasapainoelin		Kiertohuimaus			
Sydän				Sydänsähkö-käyrässä todettava pidentynyt QT-aika	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä			
Ruoansulatus-elimistö		Vatsakipu, ripuli, dyspepsia, oksentelu, pahoinvointi		Haimatulehdus	
Maksa ja sappi			Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeista	Maksan vajaatoiminta, maksatulehdus	

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Yleisyysluokka				
	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma	Hiustenlähtö, ekseema, kutina	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme	
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihasheikkous, lihaskipu	Rabdomyolyysi ja veren kreatiinikinaasi-pitoisuuden suureneminen(3)	
Munuaiset ja virtsatiet				Akuutti munuaisvaurio	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Voimattomuus/ väsymys			
Vammat ja myrkytykset			Vamma		

(1) Katso Kuvaus joistakin haittavaikutuksista.
(2) Hyvin harvinaisissa tapauksissa pakko-oireinen häiriö (OCD) on kehittynyt potilaille, joilla on ollut anamneesissa pakko-oireinen häiriö tai muita psyykkisiä häiriöitä. Näitä tapauksia on havaittu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa.
(3) Merkitsevästi yleisempi japanilaispotilailla kuin muilla potilailla.

Kuvaus joistakin haittavaikutuksista

Useisiin elimiin vaikuttavat yliherkkyysreaktiot
Levetirasetaamilla hoidetuilla potilailla on harvoin raportoitu useisiin elimiin vaikuttavia yliherkkyysreaktioita (tunnetaan myös nimellä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä [DRESS]), joiden kliiniset ilmenemismuodot voivat kehittyä 2–8 viikkoa hoidon aloittamisen jälkeen. Reaktioiden ilmenemismuoto vaihtelee, mutta tyypillisesti niihin liittyy kuumetta, ihottumaa, kasvojen turvotusta, lymfadenopatioita ja hematologisia poikkeavuuksia, ja näihin reaktioihin voi liittyä eri elinjärjestelmiä, enimmäkseen maksa. Jos useisiin elimiin vaikuttavaa yliherkkyysreaktiota epäillään, levetirasetaamin käyttö on keskeytettävä.

Syömishäiriön riski on suurempi, kun levetirasetaamia annetaan yhdessä topiramaatin kanssa. Useissa alopesiatapauksissa hiukset kasvoivat takaisin, kun levetirasetaamin käyttö keskeytettiin. Joissakin pansytopeniatapauksissa todettiin luuydinlama.

Enkefalopatiatapauksia ilmeni yleensä hoidon alussa (muutamasta päivästä joihinkin kuukausiin hoidon aloittamisesta), ja ne hävisivät hoidon lopettamisen jälkeen.

Pediatriset potilaat

Levetirasetaamihoitoa on annettu sekä lumekontrolloiduissa että avoimissa jatkotutkimuksissa yhteensä 190:lle 1 kk–≤ 4-vuotiaalle lapsipotilaalle. Näistä potilaista 60 sai levetirasetaamihoitoa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa. Ikäryhmässä 4–16 vuotta levetirasetaamihoitoa on saanut yhteensä 645 lapsipotilasta sekä lumekontrolloiduissa että avoimissa jatkotutkimuksissa. Näistä potilaista 233 sai levetirasetaamihoitoa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa. Markkinoilletulon jälkeen saadut kokemukset levetirasetaamin käytöstä täydentävät näiden molempien pediatristen ikäryhmien tutkimustuloksia.

Lisäksi valmisteen myyntiluvan saamisen jälkeen on tehty tutkimus, jossa levetirasetaamille altistettiin 101 alle 1-vuotiasta imeväistä. Levetirasetaamilla ei tunnistettu mitään uusia turvallisuusseikkoja epilepsiaa sairastaneilla alle 1-vuotiailla imeväisillä.

Levetirasetaamin haittavaikutusprofiili on yleensä samankaltainen kaikissa ikäryhmissä ja kaikissa valmisteelle hyväksytyissä epilepsian käyttöaiheissa. Lapsipotilaita koskeneet turvallisuustulokset lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista olivat yhdenmukaiset aikuisten turvallisuusprofiilin kanssa lukuun ottamatta käyttäytymiseen ja psyykeen kohdistuneita haittavaikutuksia, jotka olivat yleisempiä lapsilla kuin aikuisilla. 4–16-vuotiailla lapsilla ja nuorilla raportoitiin muita ikäryhmiä tai kokonaisturvallisuusprofiilia useammin oksentelua (hyvin yleinen, 11,2 %), agitaatiota (yleinen, 3,4 %), mielialanvaihteluja (yleinen, 2,1 %), affektilabiiliutta (yleinen, 1,7 %), aggressiivisuutta (yleinen, 8,2 %), poikkeavaa käyttäytymistä (yleinen, 5,6 %) ja letargiaa (yleinen, 3,9 %). Pikkulapsilla ja lapsilla ikäryhmässä 1 kk–≤ 4 v raportoitiin muita ikäryhmiä tai kokonaisturvallisuusprofiilia enemmän ärtyneisyyttä (hyvin yleinen, 11,7 %) ja koordinaatiohäiriöitä (yleinen, 3,3 %).

Lapsipotilailla tehdyssä kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa turvallisuustutkimuksessa, jonka oli tarkoitus osoittaa valmisteen yhdenvertaisuus (non-inferiority), arvioitiin levetirasetaamin kognitiivisia ja neuropsykologisia vaikutuksia paikallisalkuisia kohtauksia saavilla 4–16-vuotiailla lapsilla. Siinä todettiin, että Keppra ei eronnut (oli yhdenvertainen) lumelääkkeestä lähtöryhmissä pysyneiden Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite -pisteiden muutoksessa lähtötilanteeseen nähden. Käytökselliseen ja emotionaaliseen toimintakykyyn liittyvät tulokset osoittivat aggressiivisen käyttäytymisen pahentuneen levetirasetaamihoitoa saaneilla potilailla, mikä mitattiin standardoidusti ja systemaattisesti validoitua menetelmää (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist) käyttäen. Levetirasetaamihoitoa avoimessa pitkäkestoisessa jatkotutkimuksessa saaneilla potilailla ei kuitenkaan keskimääräisesti esiintynyt käytöksellisen ja emotionaalisen toimintakyvyn huononemista, etenkään heidän aggressiivista käyttäytymistä osoittavat mittarinsa eivät olleet huonontuneet lähtötilanteeseen nähden.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Keppran yliannoksilla on ilmaantunut uneliaisuutta, kiihtymystä, vihamielisyyttä, tajunnantason laskua, hengityslamaa ja koomaa.

Yliannostuksen hoito

Akuuteissa yliannostustapauksissa voidaan mahalaukku tyhjentää mahahuuhtelulla tai oksennuttamalla. Levetirasetaamille ei ole spesifistä vastalääkettä. Yliannoksen hoito on oireenmukaista ja hemodialyysia voidaan käyttää. Dialyysin hyötyosuus on 60 % levetirasetaamille ja 74 % päämetaboliitille.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: epilepsialääkkeet, muut epilepsialääkkeet, ATC-koodi: N03AX14.

Vaikuttava aine, levetirasetaami, on pyrrolidonijohdos (α-etyyli-2-okso-1-pyrrolidiiniasetamidin S-enantiomeeri). Se ei ole kemiallisesti sukua muille tunnetuille antiepileptisesti vaikuttaville lääkeaineille.

Vaikutusmekanismi

Levetirasetaamin vaikutusmekanismia ei ole vielä tarkalleen selvitetty. *In vitro* ja *in vivo* tehdyt kokeet viittaavat siihen, että levetirasetaami ei vaikuta solun perusominaisuuksiin eikä normaaliin neurotransmissioon.
In vitro tehdyt kokeet osoittavat, että levetirasetaami vaikuttaa neuronien Ca^{2+}-ionikonsentraatioon estämällä osittain N-tyypin Ca^{2+}-virtausta ja vähentämällä Ca^{2+}-ionien vapautumista neuronivarastoista. Lisäksi se kumoaa osittain sinkin ja ß-karboliinien aikaansaamaa GABA- ja glysiinivälitteisen virtauksen vähenemistä. Levetirasetaamin on todettu *in vitro* tehdyissä kokeissa sitoutuvan spesifiseen kohtaan jyrsijän aivokudoksessa. Tämä sitoutumiskohta on synapsirakkulan proteiini 2A, jonka uskotaan osallistuvan vesikkelifuusioon ja neurotransmitterin eksosytoosiin. Levetirasetaamilla ja samantyyppisillä analogeilla on todettu saman luokan affiniteetti sitoutumisessa synaptiseen rakkulaproteiiniin 2A, mikä korreloi niiden kouristuksenestotehoon hiiren audiogeenisessä epilepsiamallissa. Tämä havainto viittaa siihen, että levetirasetaamin ja rakkulaproteiinin 2A vuorovaikutus näyttää olevan osallisena tämän lääkkeen antiepileptisessa vaikutuksessa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Levetirasetaami estää useissa eläinmalleissa paikallisalkuisia ja primaaristi yleistyviä kohtauksia, mutta sillä ei ole kouristuksia edistävää vaikutusta. Päämetaboliitti on inaktiivinen. Ihmisellä tehokkuus sekä paikallisalkuisissa että yleistyvissä epileptisissä tiloissa (epilepsian kaltaiset purkaukset / vilkkuvalon aiheuttama vaste) vahvistaa levetirasetaamin laajan farmakologisen tehon.

Kliininen teho ja turvallisuus

Lisälääkkeenä epilepsiapotilaiden paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoidossa aikuisilla, nuorilla, lapsilla ja vähintään 1 kuukauden ikäisillä imeväisillä

Levetirasetaamin teho on osoitettu aikuisilla kolmessa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joissa levetirasetaamia annettiin 1000 mg, 2000 mg tai 3000 mg päivässä jaettuna kahteen osa-annokseen ja hoidon kesto oli jopa 18 viikkoa. Yhdistetyn analyysin mukaan prosenttiosuus potilaista, joilla paikallisalkuisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 % lähtöarvosta, kun käytettiin vakaata annosta (12/14 viikkoa) oli 27,7 % levetirasetaamiannoksen ollessa 1000 mg, 31,6 % levetirasetaamiannoksen ollessa 2000 mg ja 41,3 % levetirasetaamiannoksen ollessa 3000 mg. Lumelääkettä saaneiden ryhmässä vastaava prosenttiosuus oli 12,6 %.

Pediatriset potilaat

Levetirasetaamin teho on osoitettu lapsilla (4-16-vuotiailla) kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 198 potilasta ja hoidon kesto oli 14 viikkoa. Tässä tutkimuksessa potilaat saivat levetirasetaamia vakaalla annoksella 60 mg/kg päivässä (kahdesti päivässä annosteltuna).
44,6 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä ja 19,6 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä paikallisalkuisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 % lähtöarvosta.
Hoidon jatkuessa pitkäkestoisesti 11,4 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 6 kuukauteen ja 7,2 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 1 vuoteen.

Levetirasetaamin tehoa tutkittiin lapsipotilailla (iältään 1 kuukaudesta alle 4-vuotiaisiin) kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa oli mukana 116 potilasta ja jossa hoito kesti 5 päivää. Potilaille määrättiin tässä tutkimuksessa vuorokausiannos 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg tai 50 mg/kg oraaliliuosta heidän ikäänsä perustuvan titrausohjelman mukaisesti. Tässä tutkimuksessa annos 20 mg/kg/vrk titrattiin annokseen 40 mg/kg/vrk iältään kuukauden, mutta alle kuuden kuukauden ikäisille imeväisille, ja annos 25 mg/kg/vrk titrattiin annokseen 50 mg/kg/vrk imeväisille ja lapsille, jotka olivat iältään kuudesta kuukaudesta alle neljään vuoteen. Kokonaisvuorokausiannos annettiin kahteen päivän aikana annettavaan annokseen jaettuna.
Tehon ensisijainen mittari oli vasteen saaneiden määrä (niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joiden paikallisalkuisten kouristusten esiintymistiheys väheni ≥ 50 % lähtötilanteeseen nähden), minkä arvioi sokkoutettu arvioija keskitetysti 48 tunnin video-EEG:n perusteella. Tehon analyysi tehtiin 109 potilaasta, joista oli vähintään 24 tunnin video-EEG sekä lähtötilanteesta että arviointijaksoilta. Vasteen saaneita katsottiin olevan 43,6 % levetirasetaamihoitoa saaneista potilaista ja 19,6 % lumelääkettä saaneista potilaista. Tulokset olivat yhdenmukaiset koko ikäryhmässä. Kun hoitoa jatkettiin pitkäkestoisesti, 8,6 % potilaista oli kohtauksettomia vähintään 6 kuukauden ajan ja 7,8 % oli kohtauksettomia vähintään vuoden ajan.
Lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa levetirasetaamille on altistettu 35 alle 1-vuotiasta imeväistä, joilla oli paikallisalkuisia kohtauksia. Näistä potilaista vain 13 oli alle 6 kuukauden ikäisiä.

Ainoana epilepsialääkkeenä paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoidossa vähintään 16-vuotiailla potilailla, joilla on äskettäin diagnosoitu epilepsia

Levetirasetaamin teho ainoana epilepsialääkkeenä osoitettiin kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa tutkimuksessa, jossa levetirasetaamia verrattiin säädellysti karbamatsepiinia vapauttavaan lääkevalmisteeseen (ei huonompi kuin vertailu) 576:lla vähintään 16-vuotiaalla potilaalla, joilla on äskettäin diagnosoitu epilepsia. Potilailla piti esiintyä provosoimattomia paikallisalkuisia kohtauksia tai pelkästään yleistyneitä toonis-kloonisia kohtauksia. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko säädellysti karbamatsepiinia vapauttavaa lääkevalmistetta 400-1200 mg päivässä tai levetirasetaamia 1000-3000 mg päivässä ja vasteesta riippuen hoidon kesto oli jopa 121 viikkoa.
6 kuukauden kohtaukseton jakso saatiin 73,0 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä ja 72,8 %:lla potilaista karbamatsepiiniryhmässä; absoluuttinen ero hoitojen välillä oli 0,2 % (95 % CI: −7,8; 8,2). Yli puolella tutkimushenkilöistä kohtauksia ei esiintynyt 12 kuukauden aikana (56,6 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä ja 58,5 %:lla potilaista karbamatsepiiniryhmässä).

Kliinistä hoitokäytäntöä noudattavassa tutkimuksessa voitiin osalta potilaista, joilla levetirasetaamilla saatiin lisälääkkeenä hyvä vaste, purkaa muu samanaikainen epilepsialääkitys (36 aikuista potilasta 69:stä).

Lisälääkkeenä nuoruusiän myoklonista epilepsiaa sairastavien potilaiden myoklonisten kohtausten hoidossa aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla

Levetirasetaamin teho osoitettiin 16 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa vähintään 12-vuotiailla potilailla, joilla on idiopaattinen yleistynyt epilepsia ja myoklonisia kohtauksia erilaisissa oireyhtymissä. Suurimmalla osalla potilaista oli nuoruusiän myokloninen epilepsia.
Tässä tutkimuksessa 58,3 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä (annos 3000 mg päivässä jaettuna kahteen osa-annokseen) ja 23,3 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä myoklonisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 %. Hoidon jatkuessa pitkäkestoisesti 28,6 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 6 kuukauteen ja 21,0 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 1 vuoteen.

Lisälääkkeenä idiopaattista yleistynyttä epilepsiaa sairastavien potilaiden primaarisesti yleistyvien toonis-kloonisten kohtausten hoidossa aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla

Levetirasetaamin teho osoitettiin 24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa aikuisilla, nuorilla ja pienellä määrällä lapsia, joilla on idiopaattinen yleistynyt epilepsia ja primaarisesti yleistyviä toonis-kloonisia kohtauksia erilaisissa oireyhtymissä (nuoruusiän

myokloninen epilepsia, nuoruusiän poissaoloepilepsia, lapsuusiän poissaoloepilepsia tai epilepsia jossa grand mal -kohtauksia esiintyy herätessä). Tässä tutkimuksessa levetirasetaamia annettiin aikuisille ja nuorille 3000 mg päivässä ja lapsille 60 mg/kg päivässä jaettuna kahteen osa-annokseen. 72,2 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä ja 45,2 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä primaarisesti yleistyvien toonis-kloonisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 %. Hoidon jatkuessa pitkäkestoisesti 47,4 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 6 kuukauteen ja 31,5 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 1 vuoteen.

5.2 Farmakokinetiikka

Levetirasetaami on hyvin liukeneva ja hyvin läpäisevä yhdiste. Farmakokinetiikka on lineaarinen ja sekä yksilöiden välinen että yksilöllinen vaihtelu on vähäistä. Puhdistuma ei muutu toistuvassa annostuksessa. Sukupuolen, rodun tai vuorokausirytmin aiheuttamaa vaihtelua ei ole todettu. Farmakokinetiikka on samanlainen terveillä vapaaehtoisilla ja epilepsiaa sairastavilla potilailla.

Levetirasetaamin täydellisestä ja lineaarisesta imeytymisestä johtuen plasman lääkeainepitoisuus voidaan ennustaa suoraan oraalisesta annoksesta mg/kg. Tämän vuoksi plasman levetirasetaamipitoisuutta ei tarvitse seurata.

Aikuisilla ja lapsilla on osoitettu merkittävä korrelaatio syljen ja plasman pitoisuuksien välillä (syljen ja plasman pitoisuuksien suhde oli välillä 1–1,7 oraalisella tabletilla ja oraaliliuoksella 4 tuntia annoksen ottamisen jälkeen).

Aikuiset ja nuoret

Imeytyminen

Levetirasetaami imeytyy oraalisesti annettuna nopeasti ja sen hyötyosuus on lähes 100 %. Huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutetaan 1,3 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Plasmapitoisuuden vakaa tila saavutetaan kahden päivän kuluttua lääkityksen aloittamisesta, kun lääkeannos otetaan kaksi kertaa päivässä.
Huippupitoisuus (C_{max}) on tavallisesti 31 µg/ml 1000 mg:n kerta-annoksen jälkeen ja vastaavasti 43 µg/ml annoksen 1000 mg kahdesti päivässä jälkeen.
Imeytyvän määrän osuus on annoksesta riippumaton eikä ruoka vaikuta siihen.

Jakautuminen

Tietoa lääkkeen jakautumisesta ihmisen kudoksiin ei ole.
Levetirasetaami ja sen päämetaboliitti eivät sitoudu merkittävästi plasman proteiineihin (< 10 %).
Levetirasetaamin jakaantumistilavuus on noin 0,5-0,7 l/kg, mikä vastaa elimistön koko nestetilavuutta.

Biotransformaatio

Levetirasetaamista metaboloituu ihmisessä vain pieni osuus. Päämetaboliareitti (24 % annoksesta) on asetamidiryhmän entsymaattinen hydrolyysi. Päämetaboliitin, ucb L057, muodostuminen ei tapahdu maksan sytokromi P_{450}-isoentsyymien avulla. Asetamidiryhmän hydrolyysi tapahtuu useissa eri kudoksissa, kuten verisoluissa. Metaboliitti ucb L057 on farmakologisesti inaktiivinen.

Lisäksi on identifioitu kaksi muuta metaboliittia. Toinen muodostuu pyrrolidiinirenkaan hydrolysoituessa (1,6 % annoksesta) ja toinen pyrrolidiinirenkaan avautuessa (0,9 % annoksesta). Muiden tunnistamattomien metaboliittien osuus on vain 0,6 % annoksesta.

Enantiomeerin muuttumista toiseen muotoon ei tapahdu levetirasetaamille tai sen päämetaboliitille *in vivo*.

In vitro -interaktiotutkimukset ovat osoittaneet, että levetirasetaami ja sen päämetaboliitti eivät estä tärkeimpiä maksan sytokromi P_{450}-isoentsyymejä (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 1A2),

glukuronyylitransferaaseja (UGT1A1 ja UGT1A6) eivätkä vaikuta ihmisen epoksidihydroksylaasin aktiivisuuteen. Levetirasetaami ei vaikuta myöskään valproaatin glukuronidaatioon *in vitro.* Levetirasetaamilla oli vähän tai ei lainkaan vaikutusta CYP1A2-, SULT1E1- tai UGT1A1-maksaentsyymeihin ihmisen maksasoluviljelmässä. Levetirasetaami indusoi lievästi CYP2B6- ja CYP3A4-entsyymejä. *In vitro* ja *in vivo* -yhteisvaikutustutkimukset oraalisten ehkäisyvalmisteiden, digoksiinin ja varfariinin kanssa osoittavat, ettei merkittävää entsyymi-induktiota *in vivo* ole odotettavissa. Tästä johtuen Keppran interaktiot muiden lääkeaineiden kanssa (tai päinvastoin) ovat epätodennäköisiä.

Eliminaatio

Puoliintumisaika plasmassa on aikuisilla 7±1 tuntia eikä se muutu annoksen tai antotavan muuttuessa eikä toistuvan annostelun yhteydessä. Kokonaispuhdistuman keskiarvo on 0,96 ml/min/kg.

Eritys tapahtuu pääosin virtsaan, keskimäärin 95 % annoksesta (noin 93 % annoksesta on erittynyt 48 tunnin aikana). Ulosteeseen erittyy vain 0,3 % annoksesta.
Ensimmäisen 48 tunnin aikana levetirasetaamista erittyy virtsaan kumulatiivisesti 66 % annoksesta ja vastaavasti päämetaboliitista 24 %.
Levetirasetaamin munuaispuhdistuma on 0,6 ml/min/kg ja ucb L057:n 4,2 ml/min/kg. Tämä osoittaa, että levetirasetaami erittyy suodattumalla munuaiskeräsistä, mutta imeytyy takaisin munuaistiehyistä ja että päämetaboliitti erittyy samoin munuaiskeräsistä suodattumalla mutta sen lisäksi myös aktiivisesti munuaistiehyistä. Levetirasetaamin eritys on suhteessa kreatiniinipuhdistumaan.

Iäkkäät

Iäkkäillä puoliintumisaika on pidentynyt noin 40 % (10-11 tuntia). Tämä johtuu iäkkäiden munuaistoiminnan heikkenemisestä (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Levetirasetaamin ja sen päämetaboliitin kokonaispuhdistuma on verrannollinen kreatiniinipuhdistumaan. Sen vuoksi potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, suositellaan Keppran päivittäisen ylläpitoannoksen pienentämistä potilaan kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Vastaavasti aikuisilla myöhäisvaiheen munuaispotilailla, joilla oli anuria, puoliintumisaika oli noin 25 tuntia dialyysien välisenä aikana ja 3,1 tuntia dialyysin aikana.
Tavanomaisen 4 tuntia kestävän dialyysin aikana poistui 51 % levetirasetaamista.

Maksan vajaatoiminta

Lievä ja keskivaikea maksan vajaatoiminta eivät vaikuta merkitsevästi levetirasetaamin puhdistumaan. Useimmilla vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla levetirasetaamin puhdistuma on pienentynyt yli 50 %, mikä johtuu samanaikaisesta munuaisten vajaatoiminnasta (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Lapset (4-12-vuotiaat)

Levetirasetaamin puoliintumisaika epilepsiaa sairastavilla lapsilla (6-12-vuotiailla) oli 6,0 tuntia suun kautta annetun kerta-annoksen (20 mg/kg) jälkeen. Potilaan painoon suhteutettu kokonaispuhdistuma oli 30 % suurempi kuin aikuisilla epilepsiapotilailla.

Levetirasetaami imeytyi nopeasti epilepsiaa sairastavilla lapsilla (4-12-vuotiailla) toistuvan oraalisen annostelun jälkeen (20-60 mg/kg/vrk). Huippupitoisuus plasmassa havaittiin 0,5-1 tunnin kuluttua annostelun jälkeen. Huippupitoisuus plasmassa ja AUC-arvo kasvoivat lineaarisesti ja annoksesta

riippuvaisesti. Eliminaation puoliintumisaika oli keskimäärin 5 tuntia. Näennäinen puhdistuma oli 1,1 ml/min/kg.

Imeväiset ja lapset (1 kk–4 vuotta)

Levetirasetaami imeytyi nopeasti ja huippupitoisuudet plasmassa havaittiin noin 1 tunti annostelun jälkeen, kun epilepsiaa sairastaville lapsille (1 kk–4 vuotta) annettiin kerta-annos (20 mg/kg) 100 mg/ml oraaliliuosta. Farmakokineettiset tulokset osoittivat, että puoliintumisaika oli lyhyempi (5,3 tuntia) kuin aikuisilla (7,2 tuntia) ja näennäinen puhdistuma nopeampi (1,5 ml/min/kg) kuin aikuisilla (0,96 ml/min/kg).

Iältään 1 kuukaudesta 16-vuotiaisiin potilaisiin perustuva populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että paino korreloi merkittävästi näennäisen puhdistuman kanssa (puhdistuma suureni, kun paino lisääntyi) sekä näennäisen jakaantumistilavuuden kanssa. Myös ikä vaikutti kumpaankin muuttujaan. Tämä vaikutus oli selkein nuoremmilla imeväisillä ja se väheni iän lisääntymisen myötä, ja oli hyvin vähäinen noin 4 vuoden iässä.

Kummassakin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä levetirasetaamin näennäinen puhdistuma suureni noin 20 %, kun se annettiin samanaikaisesti entsyymejä indusoivan epilepsialääkkeen kanssa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisissä tutkimuksissa ei ole ilmaantunut erityisiä ihmiseen kohdistuvia riskejä tavanomaisten farmakologisten turvallisuustutkimusten eikä genotoksisuus- tai karsinogeenisuuskokeiden perusteella. Haittavaikutukset, joita ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa, mutta joita todettiin rotilla ja vähäisemmässä määrin myös hiirillä, olivat adaptaatioon viittaavia maksamuutoksia, kuten maksan painon nousu ja keskilohkon hypertrofia sekä rasvakertymät ja kohonneet plasman maksaentsyymiarvot; eläinten altistus oli samaa luokkaa kuin ihmisellä ja muutoksilla saattaa olla merkitystä myös kliinisessä käytössä.

Rotilla annoksiin 1800 mg/kg/vrk saakka (kuusinkertainen annos ihmiselle suurimpaan suositeltuun annokseen nähden kehon pinta-alan (mg/m^2) tai altistuksen perusteella) vanhemmilla ja F1-sukupolvella ei havaittu haitallisia reaktioita urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen eikä lisääntymiseen liittyviin toimintoihin.

Rotilla tehtiin kaksi alkion ja sikiön kehitystä selvittävää tutkimusta annoksilla 400 mg/kg/vrk, 1200 mg/kg/vrk ja 3600 mg/kg/vrk. Annoksella 3600 mg/kg/vrk vain toisessa näistä kahdesta alkion ja sikiön kehitystä selvittävästä tutkimuksesta sikiön painon vähäiseen vähenemiseen liittyi luuston muutosten/lievien poikkeavuuksien marginaalista lisääntymistä. Alkiokuolleisuuteen kohdistuvaa vaikutusta ei todettu eikä epämuodostumien esiintyvyys ollut lisääntynyt. Tiineille naarasrotille haitaton annos (NOAEL, No Observed Adverse Effect Level) oli 3600 mg/kg/vrk (12 kertaa ihmiselle suositeltu suurin vuorokausiannos kehon pinta-alan perusteella laskettuna) ja sikiöille 1200 mg/kg/vrk.

Kaniineilla tehtiin neljä alkion ja sikiön kehitystä selvittävää tutkimusta annoksilla 200 mg/kg/vrk, 600 mg/kg/vrk, 800 mg/kg/vrk, 1200 mg/kg/vrk ja 1800 mg/kg/vrk. Annos 1800 mg/kg/vrk aiheutti emolle huomattavaa toksisuutta, ja sikiön painon laskuun liittyi suurentunutta sikiön sydämen ja verisuoniston/luuston poikkeavuuksien esiintyvyyttä. Haitaton annos (NOAEL) oli emoille < 200 mg/kg/vrk ja sikiöille 200 mg/kg/vrk (vastaa suurinta ihmiselle suositeltua vuorokausiannosta kehon pinta-alan perusteella laskettuna).

Peri- ja postnataalista kehitystä tutkittiin rotilla levetirasetaamiannoksilla 70 mg/kg/vrk, 350 mg/kg/vrk ja 1800 mg/kg/vrk. Haitaton annos (NOAEL) F0-naaraille, samoin kuin F1-jälkeläisten eloonjäännin, kasvun ja kehityksen kannalta vieroitukseen saakka, oli ≥ 1800 mg/kg/vrk (6 kertaa ihmiselle suositeltu suurin vuorokausiannos kehon pinta-alan perusteella laskettuna).

Vastasyntyneillä ja nuorilla rotilla ja koirilla tehdyt eläintutkimukset osoittivat, että haitallisia vaikutuksia ei havaittu missään tavallisissa kehittymisen tai henkisen kypsymisen loppuarvoissa

annoksilla aina 1800 mg/kg/vrk saakka (6–17 kertaa ihmiselle suositeltu suurin vuorokausiannos kehon pinta-alan perusteella laskettuna).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin
Kroskarmelloosinatrium
Makrogoli 6000
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste
Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 3350
Talkki
Paraoranssi (E110)
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini/PVC-läpipainolevyt koteloissa.
Pakkauskoot 20, 30, 50, 60, 80 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia sekä monipakkaus, jossa 200 (kaksi 100 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia.

Yksittäispakatut alumiini/PVC-läpipainopakkaukset koteloissa sisältävät 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29. syyskuuta 2000
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. elokuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla https://www.ema.europa.eu.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Keppra 1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1000 mg levetirasetaamia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.
Valkoinen, soikean muotoinen, jakouurteellinen tabletti, jonka pituus on 19 mm ja jonka toisella puolella on merkintä ”ucb” ja ”1000”.
Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keppra on tarkoitettu ainoaksi epilepsialääkkeeksi paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoitoon aikuisille ja vähintään 16-vuotiaille nuorille, joilla on äskettäin diagnosoitu epilepsia.

Keppra on tarkoitettu lisälääkkeeksi
- epilepsiapotilaiden paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoitoon aikuisille, nuorille, lapsille, ja imeväisikäisille 1 kuukauden iästä lähtien.
- nuoruusiän myoklonista epilepsiaa sairastavien potilaiden myoklonisten kohtausten hoitoon aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille.
- idiopaattista yleistynyttä epilepsiaa sairastavien potilaiden primaarisesti yleistyvien toonis-kloonisten kohtausten hoitoon aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille.

4.2 Annostus ja antotapa

<u>Annostus</u>

Paikallisalkuiset kohtaukset
Suositeltu annostus ainoana lääkkeenä (vähintään 16-vuotiaille) ja lisälääkkeenä on sama, kuten jäljempänä esitetään.

Kaikki käyttöaiheet

Aikuiset (≥ 18-vuotiaat) ja 12–17-vuotiaat nuoret (≥ 50 kg)

Aloitusannos on 500 mg kaksi kertaa päivässä. Lääkityksen voi aloittaa tällä annoksella jo ensimmäisestä hoitopäivästä lähtien. Aloitusannos voi kuitenkin olla pienempi 250 mg kaksi kertaa päivässä, jos lääkäri katsoo sen aiheelliseksi arvioituaan kohtausten vähenemistä mahdollisiin haittavaikutuksiin nähden. Annos voidaan kahden viikon jälkeen nostaa 500 mg:aan kaksi kertaa päivässä.
Kliinisestä vasteesta ja siedettävyydestä riippuen vuorokausiannos voidaan nostaa annokseen 1500 mg kaksi kertaa päivässä. Annosta voidaan muuttaa lisäämällä tai vähentämällä vuorokausiannosta 250 mg tai 500 mg kaksi kertaa päivässä 2-4 viikon välein.

12–17-vuotiaat nuoret (< 50 kg) ja vähintään 1 kuukauden ikäiset lapset

Lääkärin on määrättävä potilaalle hänen painonsa, ikänsä ja annoksensa perusteella sopivin lääkemuoto, pakkauskoko ja vahvuus. Katso painoon perustuvat annostusohjeet kohdasta *Pediatriset potilaat*.

Hoidon lopettaminen
Jos levetirasetaamihoito on lopetettava, lääkitystä on suositeltavaa vähentää asteittain (esim. yli 50 kg:n painoisilla aikuisilla ja nuorilla vähentämällä 500 mg kaksi kertaa päivässä 2-4 viikon välein; yli 6 kuukauden ikäisillä imeväisillä, alle 50 kg:n painoisilla lapsilla ja nuorilla annosta ei saa laskea enempää kuin 10 mg/kg kaksi kertaa päivässä kahden viikon välein; alle 6 kuukauden ikäisillä imeväisillä annosta ei saa laskea enempää kuin 7 mg/kg kaksi kertaa päivässä kahden viikon välein).

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat)

Iäkkäiden potilaiden annos suositellaan määritettäväksi munuaisten toimintakyvyn perusteella (ks. Munuaisten vajaatoiminta).

Munuaisten vajaatoiminta

Vuorokausiannos on yksilöitävä munuaisten toiminnan mukaan.

Aikuisille potilaille annos säädetään seuraavan taulukon mukaisesti. Annostaulukkoa varten tarvitaan arvio potilaan kreatiniinipuhdistumasta (CLcr) ml/min. Aikuisten ja vähintään 50 kg:n painoisten nuorten CLcr voidaan arvioida määrittämällä seerumin kreatiniinipitoisuus (mg/dl) ja sijoittamalla se seuraavaan kaavaan:

$$CL_{cr}\ (\text{ml/min}) = \frac{[140 - \text{ikä (vuosina)}] \times \text{paino (kg)}}{72 \times \text{seerumin kreatiniini (mg/dl)}}\ (\times\ 0{,}85 \text{ jos kyseessä on nainen})$$

Kreatiniinipuhdistuma suhteutetaan tämän jälkeen kehon pinta-alaan (BSA = body surface area) seuraavasti:

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

Annosmuutos munuaisten vajaatoiminnassa aikuisilla ja yli 50 kg:n painoisilla nuorilla potilailla:

Ryhmä	Kreatiniinipuhdistuma (ml/min/1,73 m^2)	Annos ja antotiheys
Normaali	≥ 80	500-1500 mg kahdesti päivässä
Lievä	50-79	500-1000 mg kahdesti päivässä
Keskivaikea	30-49	250-750 mg kahdesti päivässä
Vaikea	< 30	250-500 mg kahdesti päivässä
Myöhäisvaiheen munuaissairaus - dialyysipotilas [(1)]	-	500-1000 mg kerran päivässä [(2)]

[(1)] 750 mg levetirasetaamia on suositeltava aloitusannos ensimmäisenä hoitopäivänä.
[(2)] Dialyysin jälkeen suositellaan 250-500 mg:n lisäannosta.

Lapsille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, levetirasetaamin annos täytyy määrittää munuaisten toiminnan mukaisesti, sillä levetirasetaamin puhdistuma riippuu munuaisten toiminnasta. Suositus perustuu tutkimukseen aikuisilla munuaisten vajaatoimintapotilailla.

Nuorten, lasten ja imeväisikäisten CLcr (ml/min/1,73 m^2) voidaan arvioida määrittämällä seerumin kreatiniinipitoisuus (mg/dl) ja sijoittamalla se seuraavaan kaavaan (Schwartzin laskukaava):

$$CL_{cr}\ (ml/min/1{,}73\ m^2) = \frac{\text{Pituus (cm) x ks}}{\text{Seerumin kreatiniini (mg/dl)}}$$

ks = 0,45 täysiaikaisina syntyneistä vauvoista 1 vuoden ikään; ks = 0,55 alle 13-vuotiaat lapset ja nuoret tytöt; ks = 0,7 nuoret pojat

Annosmuutos munuaisten vajaatoiminnassa imeväisillä, lapsilla ja alle 50 kg:n painoisilla nuorilla potilailla:

Ryhmä	Kreatiniini-puhdistuma (ml/min/1,73 m^2)	Annos ja antotiheys [1]	
		1–<6 kuukauden ikäiset imeväiset	6–23 kuukauden ikäiset imeväiset, alle 50 kg:n painoiset lapset ja nuoret
Normaali	≥ 80	7–21 mg/kg (0,07–0,21 ml/kg) kahdesti päivässä	10–30 mg/kg (0,10–0,30 ml/kg) kahdesti päivässä
Lievä	50–79	7–14 mg/kg (0,07–0,14 ml/kg) kahdesti päivässä	10–20 mg/kg (0,10–0,20 ml/kg) kahdesti päivässä
Keskivaikea	30–49	3,5–10,5 mg/kg (0,035–0,105 ml/kg) kahdesti päivässä	5–15 mg/kg (0,05–0,15 ml/kg) kahdesti päivässä
Vaikea	< 30	3,5–7 mg/kg (0,035–0,07 ml/kg) kahdesti päivässä	5–10 mg/kg (0,05–0,10 ml/kg) kahdesti päivässä
Myöhäisvaiheen munuaissairaus -dialyysipotilas	-	7–14 mg/kg (0,07–0,14 ml/kg) kerran päivässä [2] [4]	10–20 mg/kg (0,10–0,20 ml/kg) kerran päivässä [3] [5]

[1] Keppra-oraaliliuosta tulee käyttää alle 250 mg:n annoksiin; annoksiin, jotka eivät ole 250 mg:n kerrannaisia (annossuositus ei ole saavutettavissa ottamalla useampia tabletteja); ja potilaille, jotka eivät voi niellä tabletteja.
[2] Kyllästysannosta 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) levetirasetaamia suositellaan ensimmäisenä hoitopäivänä.
[3] Kyllästysannosta 15 mg/kg (0,15 ml/kg) levetirasetaamia suositellaan ensimmäisenä hoitopäivänä.
[4] Dialyysin jälkeen suositellaan lisäannosta 3,5-7 mg/kg (0,035–0,07 ml/kg).
[5] Dialyysin jälkeen suositellaan lisäannosta 5-10 mg/kg (0,05–0,10 ml/kg).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa lievässä tai keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa. Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa kreatiniinipuhdistuma ei välttämättä anna todellista kuvaa munuaisten vajaatoiminnan asteesta. Tämän vuoksi suositellaan päivittäisen ylläpitoannoksen pienentämistä 50 %:lla, jos kreatiniinipuhdistuma on < 60 ml/min/1,73 m^2.

<u>Pediatriset potilaat</u>

Lääkärin on määrättävä potilaalle hänen ikänsä, painonsa ja annoksensa perusteella sopivin lääkemuoto, pakkauskoko ja vahvuus.

Tablettimuoto ei sovi imeväisikäisille ja alle 6-vuotiaille lapsille. Tälle ikäryhmälle suositellaan käytettäväksi Keppra-oraaliliuosta. Lisäksi saatavilla olevien tablettien vahvuudet eivät sovi aloitusannokseksi lapsille, joiden paino on vähemmän kuin 25 kg:a, jotka eivät voi niellä tabletteja tai annos on pienempi kuin 250 mg:aa. Kaikissa näissä tapauksissa tulee käyttää Keppra-oraaliliuosta.

Ainoana lääkkeenä

Keppran turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 16-vuotiaiden nuorten hoidossa ainoana lääkkeenä ei ole varmistettu.
Tietoja ei ole saatavilla.

16–17-vuotiaat nuoret (≥ 50 kg), joilla on paikallisalkuisia (sekundaarisesti yleistyviä tai yleistymättömiä) kohtauksia ja äskettäin diagnosoitu epilepsia.
Katso edellä kohta *Aikuiset (≥ 18-vuotiaat) ja 12–17-vuotiaat nuoret (≥ 50 kg).*

Lisälääkkeenä 6–23 kuukauden ikäisille imeväisille, 2-11-vuotiaille lapsille ja 12-17-vuotiaille nuorille (< 50 kg)

Keppra-oraaliliuos on suositeltavin lääkemuoto imeväisikäisille ja alle 6-vuotiaille lapsille.

Vähintään 6-vuotiaat lapset: Keppra-oraaliliuosta tulee käyttää alle 250 mg:n annoksiin; annoksiin, jotka eivät ole 250 mg:n kerrannaisia (annossuositus ei ole saavutettavissa ottamalla useampia tabletteja); ja potilaille, jotka eivät voi niellä tabletteja.

Kaikkiin käyttöaiheisiin tulee käyttää matalinta tehokasta annosta. Aloitusannos on 25 kg:n painoiselle lapselle tai nuorelle 250 mg kaksi kertaa päivässä ja enimmäisannos 750 mg kaksi kertaa päivässä.

Kaikissa käyttöaiheissa annos lapsille, jotka painavat 50 kg tai enemmän, on sama kuin aikuisille. Katso tiedot kaikista käyttöaiheista edellä kohdasta *Aikuiset (≥ 18-vuotiaat) ja 12–17-vuotiaat nuoret (≥ 50 kg).*

Liitännäishoito 1–<6 kuukauden ikäisille imeväisille

Imeväisikäisten hoitoon käytettävä lääkemuoto on oraaliliuos.

Antotapa
Tabletit otetaan suun kautta, niellään riittävän nestemäärän kanssa joko aterian yhteydessä tai ilman. Suun kautta tapahtuvassa annostelussa levetirasetaamin kitkerä maku voi tuntua. Vuorokausiannos jaetaan kahteen yhtä suureen kerta-annokseen, kerta-annos otetaan kaksi kertaa päivässä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille pyrrolidonijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaisten vajaatoiminta
Levetirasetaamin käyttö munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä saattaa edellyttää annoksen pienentämistä. Potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, suositellaan munuaisten toimintakyvyn arviointia ennen annoksen valintaa (ks. kohta 4.2).

Akuutti munuaisvaurio
Levetirasetaamin käyttöön on joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa yhdistetty akuutti munuaisvaurio, jonka ilmenemisajankohta on vaihdellut muutamasta päivästä useisiin kuukausiin hoidon aloittamisesta.

Verisolumäärät
Levetirasetaamin annon yhteydessä, yleensä hoidon alussa, on joissakin harvinaisissa tapauksissa kuvattu verisolumäärien pienenemistä (neutropeniaa, agranulosytoosia, leukopeniaa, trombosytopeniaa ja pansytopeniaa). Täydellinen verenkuva tulisi määrittää, jos potilaalla ilmenee huomattavaa heikkoutta, kuumetta, uusiutuvia infektioita tai hyytymishäiriöitä (ks. kohta 4.8).

Itsemurha
Epilepsialääkkeiden (myös levetirasetaamin) käyttäjillä on raportoitu itsemurhia, itsemurhayrityksiä, itsetuhoajatuksia ja -käyttäytymistä. Satunnaistettujen, lumekontrolloitujen epilepsialääketutkimusten meta-analyysi osoitti itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen riskin vähäistä lisääntymistä. Riskin kasvun mekanismia ei tunneta.

Potilaita tulee seurata masennuksen ja/tai itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen varalta, ja asianmukaisen hoidon tarvetta tulee harkita. Potilaita (ja heidän omaisiaan) tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli masennusta ja/tai itsetuhoajatuksia tai -käyttäytymistä esiintyy.

Poikkeava ja aggressiivinen käyttäytyminen
Levetirasetaami voi aiheuttaa psykoottisia oireita ja poikkeavaa käyttäytymistä, kuten ärtyneisyyttä ja aggressiivisuutta. Levetirasetaamihoitoa saavia potilaita on seurattava merkittäviin mielialan ja/tai persoonallisuuden muutoksiin viittaavien psykiatristen oireiden varalta. Jos tällaista käyttäytymistä havaitaan, on harkittava hoidon mukauttamista tai asteittaista lopettamista. Jos harkitaan hoidon lopettamista, ks. kohta 4.2.

Kohtausten paheneminen
Levetirasetaami voi muiden epilepsialääkkeiden tavoin harvinaisissa tapauksissa lisätä kouristusten määrää tai niiden vaikeusastetta. Tätä paradoksaalista vaikutusta on raportoitu lähinnä ensimmäisen kuukauden kuluessa levetirasetaamin aloittamisesta tai annoksen suurentamisesta, ja se korjautuu lääkkeen lopettamisen tai annoksen pienentämisen jälkeen. Potilaita on neuvottava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriinsä, jos epilepsia pahenee.
Tehon puutteesta tai kohtausten pahenemisesta on raportoitu esimerkiksi potilailla, joiden epilepsiaan liittyy jänniteherkän natriumkanavan alfa-alayksikön 8 (SCN8A) mutaatioita.

Sydänsähkökäyrässä todettava QT-ajan pidentyminen
Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on havaittu harvinaisina tapauksina sydänsähkökäyrässä (EKG) todettavaa QT-ajan pidentymistä. Jos potilaalla on pidentynyt QTc-aika, jos potilasta hoidetaan samanaikaisesti QTc-aikaan vaikuttavilla lääkkeillä tai jos potilaalla on ennestään oleellinen sydänsairaus tai elektrolyyttihäiriöitä, levetirasetaamin käytössä on oltava varovainen.

Pediatriset potilaat
Tablettimuotoinen valmiste ei sovi imeväisikäisille ja alle 6-vuotiaille lapsille.

Saatavilla olevan tiedon perusteella vaikutuksia kasvuun ja puberteettiin lapsilla ei ole. Pitkäaikaiset vaikutukset lasten oppimiseen, älykkyyteen, kasvuun, umpieritykseen, puberteettiin ja lisääntymiskykyyn eivät kuitenkaan ole selvillä.

Natriumsisältö
Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Epilepsialääkkeet
Kliinisten tutkimusten tulokset aikuisilla osoittavat, että levetirasetaami ei vaikuta seuraavien epilepsialääkkeiden pitoisuuksiin seerumissa: fenytoiini, karbamatsepiini, valproaatti, fenobarbitaali, lamotrigiini, gabapentiini, primidoni ja että mainitut epilepsialääkkeet eivät vaikuta levetirasetaamin farmakokinetiikkaan.

Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa ei havaittu lapsipotilailla, joille annettiin levetirasetaamia jopa 60 mg/kg/vrk ja tämä tulos vastaa havaintoja aikuisilla. Retrospektiivinen arvio farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista 4-17-vuotiailla epilepsiaa sairastavilla lapsilla ja nuorilla vahvisti, että suun kautta annetun levetirasetaamin käyttö lisälääkityksenä ei vaikuttanut samanaikaisesti annettujen karbamatsepiinin ja valproaatin vakaan tilan pitoisuuksiin

seerumissa. Kuitenkin entsyymejä indusoivia epilepsialääkkeitä käyttävillä lapsilla levetirasetaamin puhdistuma kasvaa 20 %:lla. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Probenesidi
Probenesidin (aine, joka estää eritystä munuaistiehyistä) on osoitettu annoksella 500 mg neljästi päivässä pienentävän päämetaboliitin, mutta ei levetirasetaamin, munuaispuhdistumaa. Metaboliitin pitoisuudet jäävät kuitenkin pieniksi.

Metotreksaatti
Levetirasetaamin ja metotreksaatin samanaikaisen annon on raportoitu vähentävän metotreksaatin puhdistumaa, jolloin metotreksaatin pitoisuus veressä suurenee tai metotreksaatti säilyy veressä tavallista pitempään ja voi aiheuttaa toksisuutta. Veren metotreksaatti- ja levetirasetaamipitoisuuksia on seurattava tarkoin, jos potilas saa samanaikaista hoitoa näillä kahdella lääkeaineella.

Oraaliset ehkäisyvalmisteet ja muut farmakokineettiset yhteisvaikutukset
Levetirasetaami (1000 mg päivässä) ei vaikuttanut oraalisten ehkäisyvalmisteiden (etinyyliestradioli ja levonorgestreeli) farmakokinetiikkaan, eikä endokriinisiin muuttujiin (luteinisoiva hormoni ja progesteroni). Levetirasetaami (2000 mg päivässä) ei vaikuttanut digoksiinin eikä varfariinin farmakokinetiikkaan, protrombiiniajat pysyivät muuttumattomina. Yhteiskäyttö digoksiinin, oraalisten ehkäisyvalmisteiden ja varfariinin kanssa ei vaikuttanut levetirasetaamin farmakokinetiikkaan.

Laksatiivit
Alentuneesta levetirasetaamin tehosta on yksittäisiä raportteja, kun osmoottista laksatiivia, makrogolia, on annettu samanaikaisesti suun kautta otetun levetirasetaamin kanssa. Siksi makrogolia ei pidä ottaa suun kautta tuntia ennen levetirasetaamin ottoa tai tuntia sen jälkeen.

Ruoka ja alkoholi
Ruoka ei vaikuta levetirasetaamista imeytyvään määrään, mutta imeytymisnopeus hidastuu hieman. Tietoja levetirasetaamin ja alkoholin yhteisvaikutuksesta ei ole.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi
Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee antaa asiantuntijan neuvontaa. Levetirasetaamihoitoa on arvioitava, kun nainen suunnittelee raskautta. Kaikkien epilepsialääkkeiden tavoin myös levetirasetaamin äkillistä keskeyttämistä on vältettävä, sillä se voi aiheuttaa läpilyöntikohtauksia (*breakthrough*), joilla voi puolestaan olla vakavia seurauksia naiselle ja syntymättömälle lapselle. Monoterapiaa on suosittava aina kuin mahdollista, koska hoitoon useilla epilepsialääkkeillä voi käytetyistä epilepsialääkkeistä riippuen liittyä monoterapiaan verrattuna korkeampi synnynnäisten epämuodostumien riski.

Raskaus
Huomattava määrä markkinoille tulon jälkeistä tietoa raskaana olevista naisista, jotka altistuivat levetirasetaamimonoterapialle (yli 1800, joista yli 1500 altistui raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana), ei viittaa vakavien synnynnäisten epämuodostumien riskin lisääntymiseen. Levetirasetaamimonoterapialle kohdussa altistuneiden lasten neurologisesta kehityksestä on saatavilla vain vähän tietoa. Tiedot kahdesta ei-kokeellisesta väestöpohjaisesta rekisteritutkimuksesta, jotka tehtiin pääosin samasta pohjoismaisesta tietoaineistosta ja johon kuului yli 1 000 epilepsiaa sairastavalle äidille syntynyttä lasta, jotka olivat raskauden aikana altistuneet levetirasetaamimonoterapialle, eivät viittaa autismikirjon häiriöiden tai älyllisen kehitysvammaisuuden riskin lisääntymiseen verrattuna epilepsiaa sairastaville äideille syntyneisiin lapsiin, jotka eivät olleet altistuneet epilepsialääkkeille kohdussa. Levetirasetaamiryhmän lasten keskimääräinen seuranta-aika oli lyhyempi kuin epilepsialääkkeille altistumattomien lasten seuranta-aika (esim. 4,4 vuotta vs. 6,8 vuotta yhdessä tutkimuksessa).
Levetirasetaamia voi käyttää raskauden aikana, jos sitä huolellisen arvioinnin jälkeen pidetään kliinisesti tarpeellisena. Tällaisessa tapauksessa suositellaan pienintä tehokasta annosta.

Raskaudenaikaiset fysiologiset muutokset voivat vaikuttaa levetirasetaamin pitoisuuteen. Levetirasetaamipitoisuuden pienenemistä plasmassa on havaittu raskauden aikana. Pieneneminen on voimakkaampaa raskauden viimeisen kolmanneksen aikana (enimmillään 60 % pitoisuudesta ennen raskautta). Levetirasetaamia saavien raskaana olevien naisten asianmukainen hoito tulee taata.

Imetys
Levetirasetaami erittyy äidinmaitoon, joten imettämistä ei suositella. Mikäli imetyksen aikana tarvitaan levetirasetaamihoitoa, tulisi hoidon hyödyt ja riskit punnita rintaruokinnan tärkeys huomioiden.

Hedelmällisyys
Eläinkokeissa ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Kliinisiä tietoja ei ole, joten mahdollista riskiä ihmiselle ei tiedetä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Levetirasetaamilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Koska yksilöllinen herkkyys vaihtelee, jotkut potilaat saattavat olla etenkin hoidon alussa tai annosta suurennettaessa uneliaita tai kokea muita keskushermostoon liittyviä oireita. Tämän vuoksi näille potilaille suositellaan varovaisuutta tarkkuutta vaativissa tehtävissä, esim. autolla ajamisen ja koneiden käytön yhteydessä. Potilaita kehotetaan välttämään autolla ajoa ja koneiden käyttämistä kunnes on todettu, että heidän kykynsä tehdä näitä tehtäviä ei ole heikentynyt.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuustietojen yhteenveto

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat nenänielun tulehdus, uneliaisuus, päänsärky, väsymys ja heitehuimaus. Seuraava haittavaikutusprofiili perustuu yhdistettyihin tutkimustuloksiin lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista, jotka kattoivat valmisteen kaikki käyttöaiheet. Yhteensä 3416 potilasta sai levetirasetaamihoitoa. Näitä tietoja on täydennetty levetirasetaamihoitoa koskevilla tuloksilla vastaavista avoimista jatkotutkimuksista sekä valmisteen markkinoilletulon jälkeisillä kokemuksilla. Levetirasetaamin turvallisuusprofiili on yleisesti ottaen samankaltainen kaikissa ikäryhmissä (aikuis- ja lapsipotilailla) sekä kaikissa valmisteelle hyväksytyissä epilepsian käyttöaiheissa.

Haittavaikutustaulukko

Kliinisistä tutkimuksista (aikuisilla, nuorilla, lapsilla ja yli 1 kuukauden ikäisillä imeväisillä) ja markkinoille tulon jälkeisestä seurannasta kertyneet tiedot haittavaikutuksista on lueteltu ohessa kohde-elimien ja haittavaikutuksen yleisyyden mukaisesti. Haittavaikutukset on esitetty vakavuudeltaan alenevassa järjestyksessä, ja niiden yleisyys on ilmaistu seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ja hyvin harvinainen (< 1/10 000).

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Yleisyysluokka				
	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Infektiot	Nenänielun tulehdus			Infektio	
Veri ja imukudos			Trombosytopenia, leukopenia	Pansytopenia, neutropenia, agranulosytoosi	

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Yleisyysluokka				
	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Immuuni-järjestelmä				Lääkeaine-ihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (DRESS)[(1)], yliherkkyys (myös angioedeema ja anafylaksia)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Syömishäiriö	Painonlasku, painonnousu	Hyponatremia	
Psyykkiset häiriöt		Masennus, vihamielisyys/ aggressiivisuus, ahdistuneisuus, unettomuus, hermostuneisuus/ ärtyneisyys	Itsemurhayritys, itsemurha-ajatukset, psykoottinen häiriö, poikkeava käyttäytyminen, aistiharha, vihantunne, sekavuustila, paniikkikohtaus, affektilabiilius/ mielialanvaihtelut, agitaatio	Itsemurha, persoonallisuus-häiriö, poikkeavat ajatukset, delirium	Pakko-oireinen häiriö[(2)]
Hermosto	Uneliaisuus, päänsärky	Kouristus, tasapainohäiriö, heitehuimaus, letargia, vapina	Muistinmenetys, muistin heikkeneminen, koordinaatiohäiriö/ ataksia, tuntoharhat, tarkkaavaisuuden häiriintyminen	Koreoatetoosi, dyskinesia, hyperkinesia, kävelyn häiriö, enkefalopatia, kohtausten paheneminen, pahanlaatuinen neurolepti-oireyhtymä[(3)]	
Silmät			Kaksoiskuvat, näön hämärtyminen		
Kuulo ja tasapainoelin		Kiertohuimaus			
Sydän				Sydänsähkö-käyrässä todettava pidentynyt QT-aika	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä			
Ruoansulatus-elimistö		Vatsakipu, ripuli, dyspepsia, oksentelu, pahoinvointi		Haimatulehdus	

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Yleisyysluokka				
	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Maksa ja sappi			Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeista	Maksan vajaatoiminta, maksatulehdus	
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma	Hiustenlähtö, ekseema, kutina	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme	
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihasheikkous, lihaskipu	Rabdomyolyysi ja veren kreatiinikinaasi-pitoisuuden suureneminen[(3)]	
Munuaiset ja virtsatiet				Akuutti munuaisvaurio	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Voimattomuus/ väsymys			
Vammat ja myrkytykset			Vamma		

[(1)] Katso Kuvaus joistakin haittavaikutuksista.
[(2)] Hyvin harvinaisissa tapauksissa pakko-oireinen häiriö (OCD) on kehittynyt potilaille, joilla on ollut anamneesissa pakko-oireinen häiriö tai muita psyykkisiä häiriöitä. Näitä tapauksia on havaittu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa.
[(3)] Merkitsevästi yleisempi japanilaispotilailla kuin muilla potilailla.

Kuvaus joistakin haittavaikutuksista

Useisiin elimiin vaikuttavat yliherkkyysreaktiot
Levetirasetaamilla hoidetuilla potilailla on harvoin raportoitu useisiin elimiin vaikuttavia yliherkkyysreaktioita (tunnetaan myös nimellä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä [DRESS]), joiden kliiniset ilmenemismuodot voivat kehittyä 2–8 viikkoa hoidon aloittamisen jälkeen. Reaktioiden ilmenemismuoto vaihtelee, mutta tyypillisesti niihin liittyy kuumetta, ihottumaa, kasvojen turvotusta, lymfadenopatioita ja hematologisia poikkeavuuksia, ja näihin reaktioihin voi liittyä eri elinjärjestelmiä, enimmäkseen maksa. Jos useisiin elimiin vaikuttavaa yliherkkyysreaktiota epäillään, levetirasetaamin käyttö on keskeytettävä.

Syömishäiriön riski on suurempi, kun levetirasetaamia annetaan yhdessä topiramaatin kanssa. Useissa alopesiatapauksissa hiukset kasvoivat takaisin, kun levetirasetaamin käyttö keskeytettiin. Joissakin pansytopeniatapauksissa todettiin luuydinlama.

Enkefalopatiatapauksia ilmeni yleensä hoidon alussa (muutamasta päivästä joihinkin kuukausiin hoidon aloittamisesta), ja ne hävisivät hoidon lopettamisen jälkeen.

Pediatriset potilaat

Levetirasetaamihoitoa on annettu sekä lumekontrolloiduissa että avoimissa jatkotutkimuksissa yhteensä 190:lle 1 kk–≤ 4-vuotiaalle lapsipotilaalle. Näistä potilaista 60 sai levetirasetaamihoitoa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa. Ikäryhmässä 4–16 vuotta levetirasetaamihoitoa on saanut yhteensä 645 lapsipotilasta sekä lumekontrolloiduissa että avoimissa jatkotutkimuksissa. Näistä potilaista 233 sai levetirasetaamihoitoa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa. Markkinoilletulon jälkeen saadut kokemukset levetirasetaamin käytöstä täydentävät näiden molempien pediatristen ikäryhmien tutkimustuloksia.

Lisäksi valmisteen myyntiluvan saamisen jälkeen on tehty tutkimus, jossa levetirasetaamille altistettiin 101 alle 1-vuotiasta imeväistä. Levetirasetaamilla ei tunnistettu mitään uusia turvallisuusseikkoja epilepsiaa sairastaneilla alle 1-vuotiailla imeväisillä.

Levetirasetaamin haittavaikutusprofiili on yleensä samankaltainen kaikissa ikäryhmissä ja kaikissa valmisteelle hyväksytyissä epilepsian käyttöaiheissa. Lapsipotilaita koskeneet turvallisuustulokset lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista olivat yhdenmukaiset aikuisten turvallisuusprofiilin kanssa lukuun ottamatta käyttäytymiseen ja psyykeen kohdistuneita haittavaikutuksia, jotka olivat yleisempiä lapsilla kuin aikuisilla. 4–16-vuotiailla lapsilla ja nuorilla raportoitiin muita ikäryhmiä tai kokonaisturvallisuusprofiilia useammin oksentelua (hyvin yleinen, 11,2 %), agitaatiota (yleinen, 3,4 %), mielialanvaihteluja (yleinen, 2,1 %), affektilabiiliutta (yleinen, 1,7 %), aggressiivisuutta (yleinen, 8,2 %), poikkeavaa käyttäytymistä (yleinen, 5,6 %) ja letargiaa (yleinen, 3,9 %). Pikkulapsilla ja lapsilla ikäryhmässä 1 kk–≤ 4 v raportoitiin muita ikäryhmiä tai kokonaisturvallisuusprofiilia enemmän ärtyneisyyttä (hyvin yleinen, 11,7 %) ja koordinaatiohäiriöitä (yleinen, 3,3 %).

Lapsipotilailla tehdyssä kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa turvallisuustutkimuksessa, jonka oli tarkoitus osoittaa valmisteen yhdenvertaisuus (non-inferiority), arvioitiin levetirasetaamin kognitiivisia ja neuropsykologisia vaikutuksia paikallisalkuisia kohtauksia saavilla 4–16-vuotiailla lapsilla. Siinä todettiin, että Keppra ei eronnut (oli yhdenvertainen) lumelääkkeestä lähtöryhmissä pysyneiden Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite -pisteiden muutoksessa lähtötilanteeseen nähden. Käytökselliseen ja emotionaaliseen toimintakykyyn liittyvät tulokset osoittivat aggressiivisen käyttäytymisen pahentuneen levetirasetaamihoitoa saaneilla potilailla, mikä mitattiin standardoidusti ja systemaattisesti validoitua menetelmää (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist) käyttäen. Levetirasetaamihoitoa avoimessa pitkäkestoisessa jatkotutkimuksessa saaneilla potilailla ei kuitenkaan keskimääräisesti esiintynyt käytöksellisen ja emotionaalisen toimintakyvyn huononemista, etenkään heidän aggressiivista käyttäytymistä osoittavat mittarinsa eivät olleet huonontuneet lähtötilanteeseen nähden.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Keppran yliannoksilla on ilmaantunut uneliaisuutta, kiihtymystä, vihamielisyyttä, tajunnantason laskua, hengityslamaa ja koomaa.

Yliannostuksen hoito

Akuuteissa yliannostustapauksissa voidaan mahalaukku tyhjentää mahahuuhtelulla tai oksennuttamalla. Levetirasetaamille ei ole spesifistä vastalääkettä. Yliannoksen hoito on oireenmukaista ja hemodialyysia voidaan käyttää. Dialyysin hyötyosuus on 60 % levetirasetaamille ja 74 % päämetaboliitille.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: epilepsialääkkeet, muut epilepsialääkkeet, ATC-koodi: N03AX14.

Vaikuttava aine, levetirasetaami, on pyrrolidonijohdos (α-etyyli-2-okso-1-pyrrolidiiniasetamidin S-enantiomeeri). Se ei ole kemiallisesti sukua muille tunnetuille antiepileptisesti vaikuttaville lääkeaineille.

Vaikutusmekanismi

Levetirasetaamin vaikutusmekanismia ei ole vielä tarkalleen selvitetty. *In vitro* ja *in vivo* tehdyt kokeet viittaavat siihen, että levetirasetaami ei vaikuta solun perusominaisuuksiin eikä normaaliin neurotransmissioon.
In vitro tehdyt kokeet osoittavat, että levetirasetaami vaikuttaa neuronien Ca^{2+}-ionikonsentraatioon estämällä osittain N-tyypin Ca^{2+}-virtausta ja vähentämällä Ca^{2+}-ionien vapautumista neuronivarastoista. Lisäksi se kumoaa osittain sinkin ja ß-karboliinien aikaansaamaa GABA- ja glysiinivälitteisen virtauksen vähenemistä. Levetirasetaamin on todettu *in vitro* tehdyissä kokeissa sitoutuvan spesifiseen kohtaan jyrsijän aivokudoksessa. Tämä sitoutumiskohta on synapsirakkulan proteiini 2A, jonka uskotaan osallistuvan vesikkelifuusioon ja neurotransmitterin eksosytoosiin. Levetirasetaamilla ja samantyyppisillä analogeilla on todettu saman luokan affiniteetti sitoutumisessa synaptiseen rakkulaproteiiniin 2A, mikä korreloi niiden kouristuksenestotehoon hiiren audiogeenisessä epilepsiamallissa. Tämä havainto viittaa siihen, että levetirasetaamin ja rakkulaproteiinin 2A vuorovaikutus näyttää olevan osallisena tämän lääkkeen antiepileptisessa vaikutuksessa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Levetirasetaami estää useissa eläinmalleissa paikallisalkuisia ja primaaristi yleistyviä kohtauksia, mutta sillä ei ole kouristuksia edistävää vaikutusta. Päämetaboliitti on inaktiivinen. Ihmisellä tehokkuus sekä paikallisalkuisissa että yleistyvissä epileptisissä tiloissa (epilepsian kaltaiset purkaukset / vilkkuvalon aiheuttama vaste) vahvistaa levetirasetaamin laajan farmakologisen tehon.

Kliininen teho ja turvallisuus

Lisälääkkeenä epilepsiapotilaiden paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoidossa aikuisilla, nuorilla, lapsilla ja vähintään 1 kuukauden ikäisillä imeväisillä

Levetirasetaamin teho on osoitettu aikuisilla kolmessa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joissa levetirasetaamia annettiin 1000 mg, 2000 mg tai 3000 mg päivässä jaettuna kahteen osa-annokseen ja hoidon kesto oli jopa 18 viikkoa. Yhdistetyn analyysin mukaan prosenttiosuus potilaista, joilla paikallisalkuisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 % lähtöarvosta, kun käytettiin vakaata annosta (12/14 viikkoa) oli 27,7 % levetirasetaamiannoksen ollessa 1000 mg, 31,6 % levetirasetaamiannoksen ollessa 2000 mg ja 41,3 % levetirasetaamiannoksen ollessa 3000 mg. Lumelääkettä saaneiden ryhmässä vastaava prosenttiosuus oli 12,6 %.

Pediatriset potilaat

Levetirasetaamin teho on osoitettu lapsilla (4-16-vuotiailla) kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 198 potilasta ja hoidon kesto oli 14 viikkoa. Tässä tutkimuksessa potilaat saivat levetirasetaamia vakaalla annoksella 60 mg/kg päivässä (kahdesti päivässä annosteltuna).
44,6 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä ja 19,6 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä paikallisalkuisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 % lähtöarvosta.
Hoidon jatkuessa pitkäkestoisesti 11,4 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 6 kuukauteen ja 7,2 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 1 vuoteen.

Levetirasetaamin tehoa tutkittiin lapsipotilailla (iältään 1 kuukaudesta alle 4-vuotiaisiin) kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa oli mukana 116 potilasta ja jossa hoito kesti 5 päivää. Potilaille määrättiin tässä tutkimuksessa vuorokausiannos 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg tai 50 mg/kg oraaliliuosta heidän ikäänsä perustuvan titrausohjelman mukaisesti. Tässä tutkimuksessa annos 20 mg/kg/vrk titrattiin annokseen 40 mg/kg/vrk iältään kuukauden, mutta alle kuuden kuukauden ikäisille imeväisille, ja annos 25 mg/kg/vrk titrattiin annokseen 50 mg/kg/vrk imeväisille ja lapsille, jotka olivat iältään kuudesta kuukaudesta alle neljään vuoteen. Kokonaisvuorokausiannos annettiin kahteen päivän aikana annettavaan annokseen jaettuna.
Tehon ensisijainen mittari oli vasteen saaneiden määrä (niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joiden paikallisalkuisten kouristusten esiintymistiheys väheni ≥ 50 % lähtötilanteeseen nähden), minkä arvioi sokkoutettu arvioija keskitetysti 48 tunnin video-EEG:n perusteella. Tehon analyysi tehtiin 109 potilaasta, joista oli vähintään 24 tunnin video-EEG sekä lähtötilanteesta että arviointijaksoilta. Vasteen saaneita katsottiin olevan 43,6 % levetirasetaamihoitoa saaneista potilaista ja 19,6 % lumelääkettä saaneista potilaista. Tulokset olivat yhdenmukaiset koko ikäryhmässä. Kun hoitoa jatkettiin pitkäkestoisesti, 8,6 % potilaista oli kohtauksettomia vähintään 6 kuukauden ajan ja 7,8 % oli kohtauksettomia vähintään vuoden ajan.
Lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa levetirasetaamille on altistettu 35 alle 1-vuotiasta imeväistä, joilla oli paikallisalkuisia kohtauksia. Näistä potilaista vain 13 oli alle 6 kuukauden ikäisiä.

Ainoana epilepsialääkkeenä paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoidossa vähintään 16-vuotiailla potilailla, joilla on äskettäin diagnosoitu epilepsia

Levetirasetaamin teho ainoana epilepsialääkkeenä osoitettiin kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa tutkimuksessa, jossa levetirasetaamia verrattiin säädellysti karbamatsepiinia vapauttavaan lääkevalmisteeseen (ei huonompi kuin vertailu) 576:lla vähintään 16-vuotiaalla potilaalla, joilla on äskettäin diagnosoitu epilepsia. Potilailla piti esiintyä provosoimattomia paikallisalkuisia kohtauksia tai pelkästään yleistyneitä toonis-kloonisia kohtauksia. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko säädellysti karbamatsepiinia vapauttavaa lääkevalmistetta 400-1200 mg päivässä tai levetirasetaamia 1000-3000 mg päivässä ja vasteesta riippuen hoidon kesto oli jopa 121 viikkoa.
6 kuukauden kohtaukseton jakso saatiin 73,0 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä ja 72,8 %:lla potilaista karbamatsepiiniryhmässä; absoluuttinen ero hoitojen välillä oli 0,2 % (95 % CI: −7,8; 8,2). Yli puolella tutkimushenkilöistä kohtauksia ei esiintynyt 12 kuukauden aikana (56,6 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä ja 58,5 %:lla potilaista karbamatsepiiniryhmässä).

Kliinistä hoitokäytäntöä noudattavassa tutkimuksessa voitiin osalta potilaista, joilla levetirasetaamilla saatiin lisälääkkeenä hyvä vaste, purkaa muu samanaikainen epilepsialääkitys (36 aikuista potilasta 69:stä).

Lisälääkkeenä nuoruusiän myoklonista epilepsiaa sairastavien potilaiden myoklonisten kohtausten hoidossa aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla

Levetirasetaamin teho osoitettiin 16 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa vähintään 12-vuotiailla potilailla, joilla on idiopaattinen yleistynyt epilepsia ja myoklonisia kohtauksia erilaisissa oireyhtymissä. Suurimmalla osalla potilaista oli nuoruusiän myokloninen epilepsia.
Tässä tutkimuksessa 58,3 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä (annos 3000 mg päivässä jaettuna kahteen osa-annokseen) ja 23,3 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä myoklonisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 %. Hoidon jatkuessa pitkäkestoisesti 28,6 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 6 kuukauteen ja 21,0 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 1 vuoteen.

Lisälääkkeenä idiopaattista yleistynyttä epilepsiaa sairastavien potilaiden primaarisesti yleistyvien toonis-kloonisten kohtausten hoidossa aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla

Levetirasetaamin teho osoitettiin 24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa aikuisilla, nuorilla ja pienellä määrällä lapsia, joilla on idiopaattinen yleistynyt epilepsia ja primaarisesti yleistyviä toonis-kloonisia kohtauksia erilaisissa oireyhtymissä (nuoruusiän

myokloninen epilepsia, nuoruusiän poissaoloepilepsia, lapsuusiän poissaoloepilepsia tai epilepsia jossa grand mal -kohtauksia esiintyy herätessä). Tässä tutkimuksessa levetirasetaamia annettiin aikuisille ja nuorille 3000 mg päivässä ja lapsille 60 mg/kg päivässä jaettuna kahteen osa-annokseen. 72,2 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä ja 45,2 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä primaarisesti yleistyvien toonis-kloonisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 %. Hoidon jatkuessa pitkäkestoisesti 47,4 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 6 kuukauteen ja 31,5 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 1 vuoteen.

5.2 Farmakokinetiikka

Levetirasetaami on hyvin liukeneva ja hyvin läpäisevä yhdiste. Farmakokinetiikka on lineaarinen ja sekä yksilöiden välinen että yksilöllinen vaihtelu on vähäistä. Puhdistuma ei muutu toistuvassa annostuksessa. Sukupuolen, rodun tai vuorokausirytmin aiheuttamaa vaihtelua ei ole todettu. Farmakokinetiikka on samanlainen terveillä vapaaehtoisilla ja epilepsiaa sairastavilla potilailla.

Levetirasetaamin täydellisestä ja lineaarisesta imeytymisestä johtuen plasman lääkeainepitoisuus voidaan ennustaa suoraan oraalisesta annoksesta mg/kg. Tämän vuoksi plasman levetirasetaamipitoisuutta ei tarvitse seurata.

Aikuisilla ja lapsilla on osoitettu merkittävä korrelaatio syljen ja plasman pitoisuuksien välillä (syljen ja plasman pitoisuuksien suhde oli välillä 1–1,7 oraalisella tabletilla ja oraaliliuoksella 4 tuntia annoksen ottamisen jälkeen).

Aikuiset ja nuoret

Imeytyminen

Levetirasetaami imeytyy oraalisesti annettuna nopeasti ja sen hyötyosuus on lähes 100 %. Huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutetaan 1,3 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Plasmapitoisuuden vakaa tila saavutetaan kahden päivän kuluttua lääkityksen aloittamisesta, kun lääkeannos otetaan kaksi kertaa päivässä.
Huippupitoisuus (C_{max}) on tavallisesti 31 µg/ml 1000 mg:n kerta-annoksen jälkeen ja vastaavasti 43 µg/ml annoksen 1000 mg kahdesti päivässä jälkeen.
Imeytyvän määrän osuus on annoksesta riippumaton eikä ruoka vaikuta siihen.

Jakautuminen

Tietoa lääkkeen jakautumisesta ihmisen kudoksiin ei ole.
Levetirasetaami ja sen päämetaboliitti eivät sitoudu merkittävästi plasman proteiineihin (< 10 %).
Levetirasetaamin jakaantumistilavuus on noin 0,5□0,7 l/kg, mikä vastaa elimistön koko nestetilavuutta.

Biotransformaatio

Levetirasetaamista metaboloituu ihmisessä vain pieni osuus. Päämetaboliareitti (24 % annoksesta) on asetamidiryhmän entsymaattinen hydrolyysi. Päämetaboliitin, ucb L057, muodostuminen ei tapahdu maksan sytokromi P_{450}-isoentsyymien avulla. Asetamidiryhmän hydrolyysi tapahtuu useissa eri kudoksissa, kuten verisoluissa. Metaboliitti ucb L057 on farmakologisesti inaktiivinen.

Lisäksi on identifioitu kaksi muuta metaboliittia. Toinen muodostuu pyrrolidiinirenkaan hydrolysoituessa (1,6 % annoksesta) ja toinen pyrrolidiinirenkaan avautuessa (0,9 % annoksesta). Muiden tunnistamattomien metaboliittien osuus on vain 0,6 % annoksesta.

Enantiomeerin muuttumista toiseen muotoon ei tapahdu levetirasetaamille tai sen päämetaboliitille *in vivo*.

In vitro -interaktiotutkimukset ovat osoittaneet, että levetirasetaami ja sen päämetaboliitti eivät estä tärkeimpiä maksan sytokromi P_{450}-isoentsyymejä (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 1A2), glukuronyylitransferaaseja (UGT1A1 ja UGT1A6) eivätkä vaikuta ihmisen epoksidihydroksylaasin aktiivisuuteen. Levetirasetaami ei vaikuta myöskään valproaatin glukuronidaatioon *in vitro*. Levetirasetaamilla oli vähän tai ei lainkaan vaikutusta CYP1A2-, SULT1E1- tai UGT1A1-maksaentsyymeihin ihmisen maksasoluviljelmässä. Levetirasetaami indusoi lievästi CYP2B6- ja CYP3A4-entsyymejä. *In vitro* ja *in vivo* -yhteisvaikutustutkimukset oraalisten ehkäisyvalmisteiden, digoksiinin ja varfariinin kanssa osoittavat, ettei merkittävää entsyymi-induktiota *in vivo* ole odotettavissa. Tästä johtuen Keppran interaktiot muiden lääkeaineiden kanssa (tai päinvastoin) ovat epätodennäköisiä.

Eliminaatio

Puoliintumisaika plasmassa on aikuisilla 7±1 tuntia eikä se muutu annoksen tai antotavan muuttuessa eikä toistuvan annostelun yhteydessä. Kokonaispuhdistuman keskiarvo on 0,96 ml/min/kg.

Eritys tapahtuu pääosin virtsaan, keskimäärin 95 % annoksesta (noin 93 % annoksesta on erittynyt 48 tunnin aikana). Ulosteeseen erittyy vain 0,3 % annoksesta.
Ensimmäisen 48 tunnin aikana levetirasetaamista erittyy virtsaan kumulatiivisesti 66 % annoksesta ja vastaavasti päämetaboliitista 24 %.
Levetirasetaamin munuaispuhdistuma on 0,6 ml/min/kg ja ucb L057:n 4,2 ml/min/kg. Tämä osoittaa, että levetirasetaami erittyy suodattumalla munuaiskeräsistä, mutta imeytyy takaisin munuaistiehyistä ja että päämetaboliitti erittyy samoin munuaiskeräsistä suodattumalla mutta sen lisäksi myös aktiivisesti munuaistiehyistä. Levetirasetaamin eritys on suhteessa kreatiniinipuhdistumaan.

Iäkkäät

Iäkkäillä puoliintumisaika on pidentynyt noin 40 % (10-11 tuntia). Tämä johtuu iäkkäiden munuaistoiminnan heikkenemisestä (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Levetirasetaamin ja sen päämetaboliitin kokonaispuhdistuma on verrannollinen kreatiniinipuhdistumaan. Sen vuoksi potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, suositellaan Keppran päivittäisen ylläpitoannoksen pienentämistä potilaan kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Vastaavasti aikuisilla myöhäisvaiheen munuaispotilailla, joilla oli anuria, puoliintumisaika oli noin 25 tuntia dialyysien välisenä aikana ja 3,1 tuntia dialyysin aikana.
Tavanomaisen 4 tuntia kestävän dialyysin aikana poistui 51 % levetirasetaamista.

Maksan vajaatoiminta

Lievä ja keskivaikea maksan vajaatoiminta eivät vaikuta merkitsevästi levetirasetaamin puhdistumaan. Useimmilla vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla levetirasetaamin puhdistuma on pienentynyt yli 50 %, mikä johtuu samanaikaisesta munuaisten vajaatoiminnasta (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Lapset (4-12-vuotiaat)

Levetirasetaamin puoliintumisaika epilepsiaa sairastavilla lapsilla (6-12-vuotiailla) oli 6,0 tuntia suun kautta annetun kerta-annoksen (20 mg/kg) jälkeen. Potilaan painoon suhteutettu kokonaispuhdistuma oli 30 % suurempi kuin aikuisilla epilepsiapotilailla.

Levetirasetaami imeytyi nopeasti epilepsiaa sairastavilla lapsilla (4-12-vuotiailla) toistuvan oraalisen annostelun jälkeen (20-60 mg/kg/vrk). Huippupitoisuus plasmassa havaittiin 0,5-1 tunnin kuluttua

annostelun jälkeen. Huippupitoisuus plasmassa ja AUC-arvo kasvoivat lineaarisesti ja annoksesta riippuvaisesti. Eliminaation puoliintumisaika oli keskimäärin 5 tuntia. Näennäinen puhdistuma oli 1,1 ml/min/kg.

Imeväiset ja lapset (1 kk–4 vuotta)

Levetirasetaami imeytyi nopeasti ja huippupitoisuudet plasmassa havaittiin noin 1 tunti annostelun jälkeen, kun epilepsiaa sairastaville lapsille (1 kk–4 vuotta) annettiin kerta-annos (20 mg/kg) 100 mg/ml oraaliliuosta. Farmakokineettiset tulokset osoittivat, että puoliintumisaika oli lyhyempi (5,3 tuntia) kuin aikuisilla (7,2 tuntia) ja näennäinen puhdistuma nopeampi (1,5 ml/min/kg) kuin aikuisilla (0,96 ml/min/kg).

Iältään 1 kuukaudesta 16-vuotiaisiin potilaisiin perustuva populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että paino korreloi merkittävästi näennäisen puhdistuman kanssa (puhdistuma suureni, kun paino lisääntyi) sekä näennäisen jakaantumistilavuuden kanssa. Myös ikä vaikutti kumpaankin muuttujaan. Tämä vaikutus oli selkein nuoremmilla imeväisillä ja se väheni iän lisääntymisen myötä, ja oli hyvin vähäinen noin 4 vuoden iässä.

Kummassakin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä levetirasetaamin näennäinen puhdistuma suureni noin 20 %, kun se annettiin samanaikaisesti entsyymejä indusoivan epilepsialääkkeen kanssa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisissä tutkimuksissa ei ole ilmaantunut erityisiä ihmiseen kohdistuvia riskejä tavanomaisten farmakologisten turvallisuustutkimusten eikä genotoksisuus- tai karsinogeenisuuskokeiden perusteella. Haittavaikutukset, joita ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa, mutta joita todettiin rotilla ja vähäisemmässä määrin myös hiirillä, olivat adaptaatioon viittaavia maksamuutoksia, kuten maksan painon nousu ja keskilohkon hypertrofia sekä rasvakertymät ja kohonneet plasman maksaentsyymiarvot; eläinten altistus oli samaa luokkaa kuin ihmisellä ja muutoksilla saattaa olla merkitystä myös kliinisessä käytössä.

Rotilla annoksiin 1800 mg/kg/vrk saakka (kuusinkertainen annos ihmiselle suurimpaan suositeltuun annokseen nähden kehon pinta-alan (mg/m^2) tai altistuksen perusteella) vanhemmilla ja F1-sukupolvella ei havaittu haitallisia reaktioita urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen eikä lisääntymiseen liittyviin toimintoihin.

Rotilla tehtiin kaksi alkion ja sikiön kehitystä selvittävää tutkimusta annoksilla 400 mg/kg/vrk, 1200 mg/kg/vrk ja 3600 mg/kg/vrk. Annoksella 3600 mg/kg/vrk vain toisessa näistä kahdesta alkion ja sikiön kehitystä selvittävästä tutkimuksesta sikiön painon vähäiseen vähenemiseen liittyi luuston muutosten/lievien poikkeavuuksien marginaalista lisääntymistä. Alkiokuolleisuuteen kohdistuvaa vaikutusta ei todettu eikä epämuodostumien esiintyvyys ollut lisääntynyt. Tiineille naarasrotille haitaton annos (NOAEL, No Observed Adverse Effect Level) oli 3600 mg/kg/vrk (12 kertaa ihmiselle suositeltu suurin vuorokausiannos kehon pinta-alan perusteella laskettuna) ja sikiöille 1200 mg/kg/vrk. Kaniineilla tehtiin neljä alkion ja sikiön kehitystä selvittävää tutkimusta annoksilla 200 mg/kg/vrk, 600 mg/kg/vrk, 800 mg/kg/vrk, 1200 mg/kg/vrk ja 1800 mg/kg/vrk. Annos 1800 mg/kg/vrk aiheutti emolle huomattavaa toksisuutta, ja sikiön painon laskuun liittyi suurentunutta sikiön sydämen ja verisuoniston/luuston poikkeavuuksien esiintyvyyttä. Haitaton annos (NOAEL) oli emoille < 200 mg/kg/vrk ja sikiöille 200 mg/kg/vrk (vastaa suurinta ihmiselle suositeltua vuorokausiannosta kehon pinta-alan perusteella laskettuna).
Peri- ja postnataalista kehitystä tutkittiin rotilla levetirasetaamiannoksilla 70 mg/kg/vrk, 350 mg/kg/vrk ja 1800 mg/kg/vrk. Haitaton annos (NOAEL) F0-naaraille, samoin kuin F1-jälkeläisten eloonjäännin, kasvun ja kehityksen kannalta vieroitukseen saakka, oli ≥ 1800 mg/kg/vrk (6 kertaa ihmiselle suositeltu suurin vuorokausiannos kehon pinta-alan perusteella laskettuna).

Vastasyntyneillä ja nuorilla rotilla ja koirilla tehdyt eläintutkimukset osoittivat, että haitallisia vaikutuksia ei havaittu missään tavallisissa kehittymisen tai henkisen kypsymisen loppuarvoissa

annoksilla aina 1800 mg/kg/vrk saakka (6–17 kertaa ihmiselle suositeltu suurin vuorokausiannos kehon pinta-alan perusteella laskettuna).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin
Kroskarmelloosinatrium
Makrogoli 6000
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste
Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 3350
Talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini/PVC-läpipainolevyt koteloissa.
Pakkauskoot 10, 20, 30, 50, 60 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia sekä monipakkaus, jossa 200 (kaksi 100 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia.

Yksittäispakatut alumiini/PVC-läpipainopakkaukset koteloissa sisältävät 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29. syyskuuta 2000
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. elokuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla https://www.ema.europa.eu.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Keppra 100 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 100 mg levetirasetaamia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:
Yksi ml sisältää 2,7 mg metyyliparahydroksibentsoaattia (E218), 0,3 mg propyyliparahydroksibentsoaattia (E216) ja 300 mg maltitolisiirappia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos
Kirkas neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keppra on tarkoitettu ainoaksi epilepsialääkkeeksi paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoitoon aikuisille ja vähintään 16-vuotiaille nuorille, joilla on äskettäin diagnosoitu epilepsia.

Keppra on tarkoitettu lisälääkkeeksi
- epilepsiapotilaiden paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoitoon aikuisille, nuorille, lapsille ja imeväisikäisille 1 kuukauden iästä lähtien.
- nuoruusiän myoklonista epilepsiaa sairastavien potilaiden myoklonisten kohtausten hoitoon aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille.
- idiopaattista yleistynyttä epilepsiaa sairastavien potilaiden primaarisesti yleistyvien toonis-kloonisten kohtausten hoitoon aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Paikallisalkuiset kohtaukset
Suositeltu annostus ainoana lääkkeenä (vähintään 16-vuotiaille) ja lisälääkkeenä on sama, kuten jäljempänä esitetään.

Kaikki käyttöaiheet

Aikuiset (≥ 18-vuotiaat) ja 12–17-vuotiaat nuoret (≥ 50 kg)

Aloitusannos on 500 mg kaksi kertaa päivässä. Lääkityksen voi aloittaa tällä annoksella jo ensimmäisestä hoitopäivästä lähtien. Aloitusannos voi kuitenkin olla pienempi 250 mg kaksi kertaa päivässä, jos lääkäri katsoo sen aiheelliseksi arvioituaan kohtausten vähenemistä mahdollisiin haittavaikutuksiin nähden. Annos voidaan kahden viikon jälkeen nostaa 500 mg:aan kaksi kertaa päivässä.

Kliinisestä vasteesta ja siedettävyydestä riippuen vuorokausiannos voidaan nostaa annokseen 1500 mg kaksi kertaa päivässä. Annosta voidaan muuttaa lisäämällä tai vähentämällä vuorokausiannosta 250 mg tai 500 mg kaksi kertaa päivässä 2-4 viikon välein.

12–17-vuotiaat nuoret (< 50 kg) ja vähintään 1 kuukauden ikäiset lapset

Lääkärin on määrättävä potilaalle hänen painonsa, ikänsä ja annoksensa perusteella sopivin lääkemuoto, pakkauskoko ja vahvuus. Katso painoon perustuvat annostusohjeet kohdasta *Pediatriset potilaat*.

Hoidon lopettaminen
Jos levetirasetaamihoito on lopetettava, lääkitystä on suositeltavaa vähentää asteittain (esim. yli 50 kg:n painoisilla aikuisilla ja nuorilla vähentämällä 500 mg kaksi kertaa päivässä 2-4 viikon välein; yli 6 kuukauden ikäisillä imeväisillä, alle 50 kg:n painoisilla lapsilla ja nuorilla annosta ei saa laskea enempää kuin 10 mg/kg kaksi kertaa päivässä kahden viikon välein; alle 6 kuukauden ikäisillä imeväisillä annosta ei saa laskea enempää kuin 7 mg/kg kaksi kertaa päivässä kahden viikon välein).

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat)

Iäkkäiden potilaiden annos suositellaan määritettäväksi munuaisten toimintakyvyn perusteella (ks. Munuaisten vajaatoiminta).

Munuaisten vajaatoiminta

Vuorokausiannos on yksilöitävä munuaisten toiminnan mukaan.

Aikuisille potilaille annos säädetään seuraavan taulukon mukaisesti. Annostaulukkoa varten tarvitaan arvio potilaan kreatiniinipuhdistumasta (CLcr) ml/min. Aikuisten ja vähintään 50 kg:n painoisten nuorten CLcr voidaan arvioida määrittämällä seerumin kreatiniinipitoisuus (mg/dl) ja sijoittamalla se seuraavaan kaavaan:

$$CL_{cr}\ (\text{ml/min}) = \frac{[140 - \text{ikä (vuosina)}] \times \text{paino (kg)}}{72 \times \text{seerumin kreatiniini (mg/dl)}} \quad (\times\ 0{,}85 \text{ jos kyseessä on nainen})$$

Kreatiniinipuhdistuma suhteutetaan tämän jälkeen kehon pinta-alaan (BSA = body surface area) seuraavasti:

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

Annosmuutos munuaisten vajaatoiminnassa aikuisilla ja yli 50 kg:n painoisilla nuorilla potilailla:

Ryhmä	Kreatiniinipuhdistuma (ml/min/1,73 m^2)	Annos ja antotiheys
Normaali	≥ 80	500-1500 mg kahdesti päivässä
Lievä	50-79	500-1000 mg kahdesti päivässä
Keskivaikea	30-49	250-750 mg kahdesti päivässä
Vaikea	< 30	250-500 mg kahdesti päivässä
Myöhäisvaiheen munuaissairaus - dialyysipotilas [(1)]	-	500-1000 mg kerran päivässä [(2)]

[(1)] 750 mg levetirasetaamia on suositeltava aloitusannos ensimmäisenä hoitopäivänä.
[(2)] Dialyysin jälkeen suositellaan 250-500 mg:n lisäannosta.

Lapsille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, levetirasetaamin annos täytyy määrittää munuaisten toiminnan mukaisesti, sillä levetirasetaamin puhdistuma riippuu munuaisten toiminnasta. Suositus perustuu tutkimukseen aikuisilla munuaisten vajaatoimintapotilailla.

Nuorten, lasten ja imeväisikäisten CLcr (ml/min/1,73 m^2) voidaan arvioida määrittämällä seerumin kreatiniinipitoisuus (mg/dl) ja sijoittamalla se seuraavaan kaavaan (Schwartzin laskukaava):

$$CL_{cr}\ (ml/min/1{,}73\ m^2) = \frac{\text{Pituus (cm) x ks}}{\text{Seerumin kreatiniini (mg/dl)}}$$

ks = 0,45 täysiaikaisina syntyneistä vauvoista 1 vuoden ikään; ks = 0,55 alle 13-vuotiaat lapset ja nuoret tytöt; ks = 0,7 nuoret pojat

Annosmuutos munuaisten vajaatoiminnassa imeväisillä, lapsilla ja alle 50 kg:n painoisilla nuorilla potilailla:

Ryhmä	Kreatiniini-puhdistuma (ml/min/1,73 m^2)	Annos ja antotiheys [1]	
		1–<6 kuukauden ikäiset imeväiset	6–23 kuukauden ikäiset imeväiset, alle 50 kg:n painoiset lapset ja nuoret
Normaali	≥ 80	7–21 mg/kg (0,07–0,21 ml/kg) kahdesti päivässä	10–30 mg/kg (0,10–0,30 ml/kg) kahdesti päivässä
Lievä	50–79	7–14 mg/kg (0,07–0,14 ml/kg) kahdesti päivässä	10–20 mg/kg (0,10–0,20 ml/kg) kahdesti päivässä
Keskivaikea	30–49	3,5–10,5 mg/kg (0,035–0,105 ml/kg) kahdesti päivässä	5–15 mg/kg (0,05–0,15 ml/kg) kahdesti päivässä
Vaikea	< 30	3,5–7 mg/kg (0,035–0,07 ml/kg) kahdesti päivässä	5–10 mg/kg (0,05–0,10 ml/kg) kahdesti päivässä
Myöhäisvaiheen munuaissairaus -dialyysipotilas	-	7–14 mg/kg (0,07–0,14 ml/kg) kerran päivässä [2] [4]	10–20 mg/kg (0,10–0,20 ml/kg) kerran päivässä [3] [5]

[1] Keppra-oraaliliuosta tulee käyttää alle 250 mg:n annoksiin; annoksiin, jotka eivät ole 250 mg:n kerrannaisia (annossuositus ei ole saavutettavissa ottamalla useampia tabletteja); ja potilaille, jotka eivät voi niellä tabletteja.
[2] Kyllästysannosta 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) levetirasetaamia suositellaan ensimmäisenä hoitopäivänä.
[3] Kyllästysannosta 15 mg/kg (0,15 ml/kg) levetirasetaamia suositellaan ensimmäisenä hoitopäivänä.
[4] Dialyysin jälkeen suositellaan lisäannosta 3,5-7 mg/kg (0,035–0,07 ml/kg).
[5] Dialyysin jälkeen suositellaan lisäannosta 5-10 mg/kg (0,05–0,10 ml/kg).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa lievässä tai keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa. Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa kreatiniinipuhdistuma ei välttämättä anna todellista kuvaa munuaisten vajaatoiminnan asteesta. Tämän vuoksi suositellaan päivittäisen ylläpitoannoksen pienentämistä 50 %:lla, jos kreatiniinipuhdistuma on < 60 ml/min/1,73 m^2.

Pediatriset potilaat

Lääkärin on määrättävä potilaalle hänen ikänsä, painonsa ja annoksensa perusteella sopivin lääkemuoto, pakkauskoko ja vahvuus.

Tablettimuoto ei sovi imeväisikäisille ja alle 6-vuotiaille lapsille. Tälle ikäryhmälle suositellaan käytettäväksi Keppra-oraaliliuosta. Lisäksi saatavilla olevien tablettien vahvuudet eivät sovi aloitusannokseksi lapsille, joiden paino on vähemmän kuin 25 kg:a, jotka eivät voi niellä tabletteja tai annos on pienempi kuin 250 mg:aa. Kaikissa näissä tapauksissa tulee käyttää Keppra-oraaliliuosta.

Ainoana lääkkeenä

Keppran turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 16-vuotiaiden nuorten hoidossa ainoana lääkkeenä ei ole varmistettu.
Tietoja ei ole saatavilla.

16–17-vuotiaat nuoret (≥ 50 kg), joilla on paikallisalkuisia (sekundaarisesti yleistyviä tai yleistymättömiä) kohtauksia ja äskettäin diagnosoitu epilepsia.
Katso edellä kohta *Aikuiset (≥ 18-vuotiaat) ja 12–17-vuotiaat nuoret (≥ 50 kg).*

Lisälääkkeenä 6–23 kuukauden ikäisille imeväisille, 2-11-vuotiaille lapsille ja 12-17-vuotiaille nuorille (< 50 kg)

Aloitusannos on 10 mg/kg kaksi kertaa päivässä.
Kliinisestä vasteesta ja siedettävyydestä riippuen vuorokausiannosta voidaan nostaa 10 mg/kg kaksi kertaa päivässä kahden viikon välein annokseen 30 mg/kg kaksi kertaa päivässä. Annosta ei saa muuttaa enempää kuin lisäämällä tai vähentämällä vuorokausiannosta 10 mg/kg kaksi kertaa päivässä kahden viikon välein. Kaikkiin käyttöaiheisiin tulee käyttää matalinta tehokasta annosta.

Kaikissa käyttöaiheissa annos lapsille, jotka painavat 50 kg tai enemmän, on sama kuin aikuisille.
Katso tiedot kaikista käyttöaiheista edellä kohdasta *Aikuiset (≥ 18-vuotiaat) ja 12–17-vuotiaat nuoret (≥ 50 kg).*

Annossuositukset vähintään 6 kuukauden ikäisille imeväisille, lapsille ja nuorille:

Paino	Aloitusannos: 10 mg/kg kaksi kertaa päivässä	Enimmäisannos: 30 mg/kg kaksi kertaa päivässä
6 kg [(1)]	60 mg (0,6 ml) kaksi kertaa päivässä	180 mg (1,8 ml) kaksi kertaa päivässä
10 kg [(1)]	100 mg (1 ml) kaksi kertaa päivässä	300 mg (3 ml) kaksi kertaa päivässä
15 kg [(1)]	150 mg (1,5 ml) kaksi kertaa päivässä	450 mg (4,5 ml) kaksi kertaa päivässä
20 kg [(1)]	200 mg (2 ml) kaksi kertaa päivässä	600 mg (6 ml) kaksi kertaa päivässä
25 kg	250 mg kaksi kertaa päivässä	750 mg kaksi kertaa päivässä
Yli 50 kg [(2)]	500 mg kaksi kertaa päivässä	1500 mg kaksi kertaa päivässä

[(1)] Lapsilla, jotka painavat ≤ 25 kg, hoito tulisi mieluiten aloittaa Keppra 100 mg/ml oraaliliuoksella.
[(2)] Annos lapsille ja nuorille, jotka painavat 50 kg tai enemmän, on sama kuin aikuisille.

Liitännäishoito 1–<6 kuukauden ikäisille imeväisille

Aloitusvaiheen hoitoannos on 7 mg/kg kaksi kertaa päivässä.
Annosta voidaan kliinisen vasteen ja siedettävyyden perusteella suurentaa 7 mg/kg kaksi kertaa päivässä kahden viikon välein enintään suositeltuun annokseen 21 mg/kg kaksi kertaa päivässä.
Annosta saa pienentää tai suurentaa enintään 7 mg/kg kaksi kertaa päivässä kahden viikon välein.
Pienintä tehokasta annosta on käytettävä.
Imeväisikäisten hoito on aloitettava Keppra 100 mg/ml oraaliliuoksella.

Annossuositukset 1–<6 kuukauden ikäisille imeväisille:

Paino	Aloitusannos: 7 mg/kg kaksi kertaa päivässä	Enimmäisannos: 21 mg/kg kaksi kertaa päivässä
4 kg	28 mg (0,3 ml) kaksi kertaa päivässä	84 mg (0,85 ml) kaksi kertaa päivässä
5 kg	35 mg (0,35 ml) kaksi kertaa päivässä	105 mg (1,05 ml) kaksi kertaa päivässä
7 kg	49 mg (0,5 ml) kaksi kertaa päivässä	147 mg (1,5 ml) kaksi kertaa päivässä

Valmistetta on saatavana kolme eri pakkauskokoa:

- 300 ml:n pullo ja 10 ml:n mittaruisku (josta saadaan enintään 1000 mg levetirasetaamia), jossa on mitta-asteikko (yksi mittaväli 0,25 ml vastaa 25 mg:aa). Tämä pakkauskoko on määrättävä vähintään 4-vuotiaille lapsille, nuorille ja aikuisille.
- 150 ml:n pullo ja 5 ml:n mittaruisku (josta saadaan enintään 500 mg levetirasetaamia), jossa on 0,3–5 ml:n mitta-asteikko (yksi mittaväli 0,1 ml vastaa 10 mg:aa) ja 0,25–5 ml:n mitta-asteikko (yksi mittaväli 0,25 ml vastaa 25 mg:aa).
  Annostelutarkkuuden varmistamiseksi tämä pakkauskoko on määrättävä vähintään 6 kuukauden, mutta alle 4 vuoden ikäisille imeväisille ja pikkulapsille.
- 150 ml:n pullo ja 1 ml:n mittaruisku (josta saadaan enintään 100 mg levetirasetaamia), jossa on mitta-asteikko (yksi mittaväli 0,05 ml vastaa 5 mg:aa). Annostelutarkkuuden varmistamiseksi tämä pakkauskoko on määrättävä 1 kuukauden, mutta alle 6 kuukauden ikäisille imeväisille.

Antotapa
Oraaliliuos voidaan laimentaa lasilliseen vettä tai vauvan tuttipulloon ja voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai ilman. Suun kautta tapahtuvassa annostelussa levetirasetaamin kitkerä maku voi tuntua.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille pyrrolidonijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaisten vajaatoiminta
Levetirasetaamin käyttö munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä saattaa edellyttää annoksen pienentämistä. Potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, suositellaan munuaisten toimintakyvyn arviointia ennen annoksen valintaa (ks. kohta 4.2).

Akuutti munuaisvaurio
Levetirasetaamin käyttöön on joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa yhdistetty akuutti munuaisvaurio, jonka ilmenemisajankohta on vaihdellut muutamasta päivästä useisiin kuukausiin hoidon aloittamisesta.

Verisolumäärät
Levetirasetaamin annon yhteydessä, yleensä hoidon alussa, on joissakin harvinaisissa tapauksissa kuvattu verisolumäärien pienenemistä (neutropeniaa, agranulosytoosia, leukopeniaa, trombosytopeniaa ja pansytopeniaa). Täydellinen verenkuva tulisi määrittää, jos potilaalla ilmenee huomattavaa heikkoutta, kuumetta, uusiutuvia infektioita tai hyytymishäiriöitä (ks. kohta 4.8).

Itsemurha
Epilepsialääkkeiden (myös levetirasetaamin) käyttäjillä on raportoitu itsemurhia, itsemurhayrityksiä, itsetuhoajatuksia ja -käyttäytymistä. Satunnaistettujen, lumekontrolloitujen epilepsialääketutkimusten meta-analyysi osoitti itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen riskin vähäistä lisääntymistä. Riskin kasvun mekanismia ei tunneta.

Potilaita tulee seurata masennuksen ja/tai itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen varalta, ja asianmukaisen hoidon tarvetta tulee harkita. Potilaita (ja heidän omaisiaan) tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli masennusta ja/tai itsetuhoajatuksia tai -käyttäytymistä esiintyy.

Poikkeava ja aggressiivinen käyttäytyminen
Levetirasetaami voi aiheuttaa psykoottisia oireita ja poikkeavaa käyttäytymistä, kuten ärtyneisyyttä ja aggressiivisuutta. Levetirasetaamihoitoa saavia potilaita on seurattava merkittäviin mielialan ja/tai persoonallisuuden muutoksiin viittaavien psykiatristen oireiden varalta. Jos tällaista käyttäytymistä havaitaan, on harkittava hoidon mukauttamista tai asteittaista lopettamista. Jos harkitaan hoidon lopettamista, ks. kohta 4.2.

Kohtausten paheneminen
Levetirasetaami voi muiden epilepsialääkkeiden tavoin harvinaisissa tapauksissa lisätä kouristusten määrää tai niiden vaikeusastetta. Tätä paradoksaalista vaikutusta on raportoitu lähinnä ensimmäisen kuukauden kuluessa levetirasetaamin aloittamisesta tai annoksen suurentamisesta, ja se korjautuu lääkkeen lopettamisen tai annoksen pienentämisen jälkeen. Potilaita on neuvottava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriinsä, jos epilepsia pahenee.
Tehon puutteesta tai kohtausten pahenemisesta on raportoitu esimerkiksi potilailla, joiden epilepsiaan liittyy jänniteherkän natriumkanavan alfa-alayksikön 8 (SCN8A) mutaatioita.

Sydänsähkökäyrässä todettava QT-ajan pidentyminen
Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on havaittu harvinaisina tapauksina sydänsähkökäyrässä (EKG) todettavaa QT-ajan pidentymistä. Jos potilaalla on pidentynyt QTc-aika, jos potilasta hoidetaan samanaikaisesti QTc-aikaan vaikuttavilla lääkkeillä tai jos potilaalla on ennestään oleellinen sydänsairaus tai elektrolyyttihäiriöitä, levetirasetaamin käytössä on oltava varovainen.

Pediatriset potilaat
Saatavilla olevan tiedon perusteella vaikutuksia kasvuun ja puberteettiin lapsilla ei ole. Pitkäaikaiset vaikutukset lasten oppimiseen, älykkyyteen, kasvuun, umpieritykseen, puberteettiin ja lisääntymiskykyyn eivät kuitenkaan ole selvillä.

Apuaineet
Keppra 100 mg/ml oraaliliuos sisältää metyyliparahydroksibentsoaattia (E218) ja propyyliparahydroksibentsoaattia (E216), jotka voivat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä). Valmiste sisältää myös maltitolisiirappia; potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei tulisi käyttää tätä lääkettä.

Natriumsisältö
Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ml eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Epilepsialääkkeet
Kliinisten tutkimusten tulokset aikuisilla osoittavat, että levetirasetaami ei vaikuta seuraavien epilepsialääkkeiden pitoisuuksiin seerumissa: fenytoiini, karbamatsepiini, valproaatti, fenobarbitaali, lamotrigiini, gabapentiini, primidoni ja että mainitut epilepsialääkkeet eivät vaikuta levetirasetaamin farmakokinetiikkaan.

Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa ei havaittu lapsipotilailla, joille annettiin levetirasetaamia jopa 60 mg/kg/vrk ja tämä tulos vastaa havaintoja aikuisilla. Retrospektiivinen arvio farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista 4-17-vuotiailla epilepsiaa sairastavilla lapsilla ja nuorilla vahvisti, että suun kautta annetun levetirasetaamin käyttö lisälääkityksenä ei vaikuttanut samanaikaisesti annettujen karbamatsepiinin ja valproaatin vakaan tilan pitoisuuksiin seerumissa. Kuitenkin entsyymejä indusoivia epilepsialääkkeitä käyttävillä lapsilla levetirasetaamin puhdistuma kasvaa 20 %:lla. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Probenesidi
Probenesidin (aine, joka estää eritystä munuaistiehyistä) on osoitettu annoksella 500 mg neljästi päivässä pienentävän päämetaboliitin, mutta ei levetirasetaamin munuaispuhdistumaa. Metaboliitin pitoisuudet jäävät kuitenkin pieniksi.

Metotreksaatti
Levetirasetaamin ja metotreksaatin samanaikaisen annon on raportoitu vähentävän metotreksaatin puhdistumaa, jolloin metotreksaatin pitoisuus veressä suurenee tai metotreksaatti säilyy veressä tavallista pitempään ja voi aiheuttaa toksisuutta. Veren metotreksaatti- ja levetirasetaamipitoisuuksia on seurattava tarkoin, jos potilas saa samanaikaista hoitoa näillä kahdella lääkeaineella.

Oraaliset ehkäisyvalmisteet ja muut farmakokineettiset yhteisvaikutukset
Levetirasetaami (1000 mg päivässä) ei vaikuttanut oraalisten ehkäisyvalmisteiden (etinyyliestradioli ja levonorgestreeli) farmakokinetiikkaan, eikä endokriinisiin muuttujiin (luteinisoiva hormoni ja progesteroni). Levetirasetaami (2000 mg päivässä) ei vaikuttanut digoksiinin eikä varfariinin farmakokinetiikkaan, protrombiiniajat pysyivät muuttumattomina. Yhteiskäyttö digoksiinin, oraalisten ehkäisyvalmisteiden ja varfariinin kanssa ei vaikuttanut levetirasetaamin farmakokinetiikkaan.

Laksatiivit
Alentuneesta levetirasetaamin tehosta on yksittäisiä raportteja, kun osmoottista laksatiivia, makrogolia, on annettu samanaikaisesti suun kautta otetun levetirasetaamin kanssa. Siksi makrogolia ei pidä ottaa suun kautta tuntia ennen levetirasetaamin ottoa tai tuntia sen jälkeen.

Ruoka ja alkoholi
Ruoka ei vaikuta levetirasetaamista imeytyvään määrään, mutta imeytymisnopeus hidastuu hieman. Tietoja levetirasetaamin ja alkoholin yhteisvaikutuksesta ei ole.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi
Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee antaa asiantuntijan neuvontaa. Levetirasetaamihoitoa on arvioitava, kun nainen suunnittelee raskautta. Kaikkien epilepsialääkkeiden tavoin myös levetirasetaamin äkillistä keskeyttämistä on vältettävä, sillä se voi aiheuttaa läpilyöntikohtauksia (*breakthrough*), joilla voi puolestaan olla vakavia seurauksia naiselle ja syntymättömälle lapselle. Monoterapiaa on suosittava aina kuin mahdollista, koska hoitoon useilla epilepsialääkkeillä voi käytetyistä epilepsialääkkeistä riippuen liittyä monoterapiaan verrattuna korkeampi synnynnäisten epämuodostumien riski.

Raskaus
Huomattava määrä markkinoille tulon jälkeistä tietoa raskaana olevista naisista, jotka altistuivat levetirasetaamimonoterapialle (yli 1800, joista yli 1500 altistui raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana), ei viittaa vakavien synnynnäisten epämuodostumien riskin lisääntymiseen. Levetirasetaamimonoterapialle kohdussa altistuneiden lasten neurologisesta kehityksestä on saatavilla vain vähän tietoa. Tiedot kahdesta ei-kokeellisesta väestöpohjaisesta rekisteritutkimuksesta, jotka tehtiin pääosin samasta pohjoismaisesta tietoaineistosta ja johon kuului yli 1 000 epilepsiaa sairastavalle äidille syntynyttä lasta, jotka olivat raskauden aikana altistuneet levetirasetaamimonoterapialle, eivät viittaa autismikirjon häiriöiden tai älyllisen kehitysvammaisuuden riskin lisääntymiseen verrattuna epilepsiaa sairastaville äideille syntyneisiin lapsiin, jotka eivät olleet altistuneet epilepsialääkkeille kohdussa. Levetirasetaamiryhmän lasten keskimääräinen seuranta-aika oli lyhyempi kuin epilepsialääkkeille altistumattomien lasten seuranta-aika (esim. 4,4 vuotta vs. 6,8 vuotta yhdessä tutkimuksessa).
Levetirasetaamia voi käyttää raskauden aikana, jos sitä huolellisen arvioinnin jälkeen pidetään kliinisesti tarpeellisena. Tällaisessa tapauksessa suositellaan pienintä tehokasta annosta. Raskaudenaikaiset fysiologiset muutokset voivat vaikuttaa levetirasetaamin pitoisuuteen. Levetirasetaamipitoisuuden pienenemistä plasmassa on havaittu raskauden aikana. Pieneneminen on voimakkaampaa raskauden viimeisen kolmanneksen aikana (enimmillään 60 % pitoisuudesta ennen raskautta). Levetirasetaamia saavien raskaana olevien naisten asianmukainen hoito tulee taata.

Imetys
Levetirasetaami erittyy äidinmaitoon, joten imettämistä ei suositella. Mikäli imetyksen aikana tarvitaan levetirasetaamihoitoa, tulisi hoidon hyödyt ja riskit punnita rintaruokinnan tärkeys huomioiden.

Hedelmällisyys
Eläinkokeissa ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Kliinisiä tietoja ei ole, joten mahdollista riskiä ihmiselle ei tiedetä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Levetirasetaamilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Koska yksilöllinen herkkyys vaihtelee, jotkut potilaat saattavat olla etenkin hoidon alussa tai annosta suurennettaessa uneliaita tai kokea muita keskushermostoon liittyviä oireita. Tämän vuoksi näille potilaille suositellaan varovaisuutta tarkkuutta vaativissa tehtävissä, esim. autolla ajamisen ja koneiden käytön yhteydessä. Potilaita kehotetaan välttämään autolla ajoa ja koneiden käyttämistä kunnes on todettu, että heidän kykynsä tehdä näitä tehtäviä ei ole heikentynyt.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuustietojen yhteenveto

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat nenänielun tulehdus, uneliaisuus, päänsärky, väsymys ja heitehuimaus. Seuraava haittavaikutusprofiili perustuu yhdistettyihin tutkimustuloksiin lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista, jotka kattoivat valmisteen kaikki käyttöaiheet. Yhteensä 3416 potilasta sai levetirasetaamihoitoa. Näitä tietoja on täydennetty levetirasetaamihoitoa koskevilla tuloksilla vastaavista avoimista jatkotutkimuksista sekä valmisteen markkinoilletulon jälkeisillä kokemuksilla. Levetirasetaamin turvallisuusprofiili on yleisesti ottaen samankaltainen kaikissa ikäryhmissä (aikuis- ja lapsipotilailla) sekä kaikissa valmisteelle hyväksytyissä epilepsian käyttöaiheissa.

Haittavaikutustaulukko

Kliinisistä tutkimuksista (aikuisilla, nuorilla, lapsilla ja yli 1 kuukauden ikäisillä imeväisillä) ja markkinoille tulon jälkeisestä seurannasta kertyneet tiedot haittavaikutuksista on lueteltu ohessa kohde-elimien ja haittavaikutuksen yleisyyden mukaisesti. Haittavaikutukset on esitetty vakavuudeltaan alenevassa järjestyksessä, ja niiden yleisyys on ilmaistu seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ja hyvin harvinainen (< 1/10 000).

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Yleisyysluokka				
	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Infektiot	Nenänielun tulehdus			Infektio	
Veri ja imukudos			Trombosytopenia, leukopenia	Pansytopenia, neutropenia, agranulosytoosi	
Immuuni-järjestelmä				Lääkeaine-ihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (DRESS)[1], yliherkkyys (myös angioedeema ja anafylaksia)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Syömishäiriö	Painonlasku, painonnousu	Hyponatremia	

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Yleisyysluokka				
	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Psyykkiset häiriöt		Masennus, vihamielisyys/ aggressiivisuus, ahdistuneisuus, unettomuus, hermostuneisuus/ ärtyneisyys	Itsemurhayritys, itsemurha-ajatukset, psykoottinen häiriö, poikkeava käyttäytyminen, aistiharha, vihantunne, sekavuustila, paniikkikohtaus, affektilabiilius/ mielialanvaihtelut, agitaatio	Itsemurha, persoonallisuus-häiriö, poikkeavat ajatukset, delirium	Pakko-oireinen häiriö(2)
Hermosto	Uneliaisuus, päänsärky	Kouristus, tasapainohäiriö, heitehuimaus, letargia, vapina	Muistinmenetys, muistin heikkeneminen, koordinaatiohäiriö/ ataksia, tuntoharhat, tarkkaavaisuuden häiriintyminen	Koreoatetoosi, dyskinesia, hyperkinesia, kävelyn häiriö, enkefalopatia, kohtausten paheneminen, pahanlaatuinen neurolepti-oireyhtymä(3)	
Silmät			Kaksoiskuvat, näön hämärtyminen		
Kuulo ja tasapainoelin		Kiertohuimaus			
Sydän				Sydänsähkö-käyrässä todettava pidentynyt QT-aika	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä			
Ruoansulatus-elimistö		Vatsakipu, ripuli, dyspepsia, oksentelu, pahoinvointi		Haimatulehdus	
Maksa ja sappi			Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeista	Maksan vajaatoiminta, maksatulehdus	
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma	Hiustenlähtö, ekseema, kutina	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme	
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihasheikkous, lihaskipu	Rabdomyolyysi ja veren kreatiinikinaasi-pitoisuuden suureneminen(3)	
Munuaiset ja virtsatiet				Akuutti munuaisvaurio	

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Yleisyysluokka				
	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Voimattomuus/ väsymys			
Vammat ja myrkytykset			Vamma		

(1) Katso Kuvaus joistakin haittavaikutuksista.
(2) Hyvin harvinaisissa tapauksissa pakko-oireinen häiriö (OCD) on kehittynyt potilaille, joilla on ollut anamneesissa pakko-oireinen häiriö tai muita psyykkisiä häiriöitä. Näitä tapauksia on havaittu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa.
(3) Merkitsevästi yleisempi japanilaispotilailla kuin muilla potilailla.

Kuvaus joistakin haittavaikutuksista

Useisiin elimiin vaikuttavat yliherkkyysreaktiot
Levetirasetaamilla hoidetuilla potilailla on harvoin raportoitu useisiin elimiin vaikuttavia yliherkkyysreaktioita (tunnetaan myös nimellä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä [DRESS]), joiden kliiniset ilmenemismuodot voivat kehittyä 2–8 viikkoa hoidon aloittamisen jälkeen. Reaktioiden ilmenemismuoto vaihtelee, mutta tyypillisesti niihin liittyy kuumetta, ihottumaa, kasvojen turvotusta, lymfadenopatioita ja hematologisia poikkeavuuksia, ja näihin reaktioihin voi liittyä eri elinjärjestelmiä, enimmäkseen maksa. Jos useisiin elimiin vaikuttavaa yliherkkyysreaktiota epäillään, levetirasetaamin käyttö on keskeytettävä.

Syömishäiriön riski on suurempi, kun levetirasetaamia annetaan yhdessä topiramaatin kanssa. Useissa alopesiatapauksissa hiukset kasvoivat takaisin, kun levetirasetaamin käyttö keskeytettiin. Joissakin pansytopeniatapauksissa todettiin luuydinlama.

Enkefalopatiatapauksia ilmeni yleensä hoidon alussa (muutamasta päivästä joihinkin kuukausiin hoidon aloittamisesta), ja ne hävisivät hoidon lopettamisen jälkeen.

Pediatriset potilaat

Levetirasetaamihoitoa on annettu sekä lumekontrolloiduissa että avoimissa jatkotutkimuksissa yhteensä 190:lle 1 kk–≤ 4-vuotiaalle lapsipotilaalle. Näistä potilaista 60 sai levetirasetaamihoitoa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa. Ikäryhmässä 4–16 vuotta levetirasetaamihoitoa on saanut yhteensä 645 lapsipotilasta sekä lumekontrolloiduissa että avoimissa jatkotutkimuksissa. Näistä potilaista 233 sai levetirasetaamihoitoa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa. Markkinoilletulon jälkeen saadut kokemukset levetirasetaamin käytöstä täydentävät näiden molempien pediatristen ikäryhmien tutkimustuloksia.

Lisäksi valmisteen myyntiluvan saamisen jälkeen on tehty tutkimus, jossa levetirasetaamille altistettiin 101 alle 1-vuotiasta imeväistä. Levetirasetaamilla ei tunnistettu mitään uusia turvallisuusseikkoja epilepsiaa sairastaneilla alle 1-vuotiailla imeväisillä.

Levetirasetaamin haittavaikutusprofiili on yleensä samankaltainen kaikissa ikäryhmissä ja kaikissa valmisteelle hyväksytyissä epilepsian käyttöaiheissa. Lapsipotilaita koskeneet turvallisuustulokset lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista olivat yhdenmukaiset aikuisten turvallisuusprofiilin kanssa lukuun ottamatta käyttäytymiseen ja psyykeen kohdistuneita haittavaikutuksia, jotka olivat yleisempiä lapsilla kuin aikuisilla. 4–16-vuotiailla lapsilla ja nuorilla raportoitiin muita ikäryhmiä tai kokonaisturvallisuusprofiilia useammin oksentelua (hyvin yleinen, 11,2 %), agitaatiota (yleinen, 3,4 %), mielialanvaihteluja (yleinen, 2,1 %), affektilabiiliutta (yleinen, 1,7 %), aggressiivisuutta (yleinen, 8,2 %), poikkeavaa käyttäytymistä (yleinen, 5,6 %) ja letargiaa (yleinen, 3,9 %). Pikkulapsilla ja lapsilla ikäryhmässä 1 kk–≤ 4 v raportoitiin muita ikäryhmiä tai kokonaisturvallisuusprofiilia enemmän ärtyneisyyttä (hyvin yleinen, 11,7 %) ja koordinaatiohäiriöitä (yleinen, 3,3 %).

Lapsipotilailla tehdyssä kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa turvallisuustutkimuksessa, jonka oli tarkoitus osoittaa valmisteen yhdenvertaisuus (non-inferiority), arvioitiin levetirasetaamin kognitiivisia ja neuropsykologisia vaikutuksia paikallisalkuisia kohtauksia saavilla 4–16-vuotiailla lapsilla. Siinä todettiin, että Keppra ei eronnut (oli yhdenvertainen) lumelääkkeestä lähtöryhmissä pysyneiden Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite -pisteiden muutoksessa lähtötilanteeseen nähden. Käytökselliseen ja emotionaaliseen toimintakykyyn liittyvät tulokset osoittivat aggressiivisen käyttäytymisen pahentuneen levetirasetaamihoitoa saaneilla potilailla, mikä mitattiin standardoidusti ja systemaattisesti validoitua menetelmää (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist) käyttäen. Levetirasetaamihoitoa avoimessa pitkäkestoisessa jatkotutkimuksessa saaneilla potilailla ei kuitenkaan keskimääräisesti esiintynyt käytöksellisen ja emotionaalisen toimintakyvyn huononemista, etenkään heidän aggressiivista käyttäytymistä osoittavat mittarinsa eivät olleet huonontuneet lähtötilanteeseen nähden.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Keppran yliannoksilla on ilmaantunut uneliaisuutta, kiihtymystä, vihamielisyyttä, tajunnantason laskua, hengityslamaa ja koomaa.

Yliannostuksen hoito

Akuuteissa yliannostustapauksissa voidaan mahalaukku tyhjentää mahahuuhtelulla tai oksennuttamalla. Levetirasetaamille ei ole spesifistä vastalääkettä. Yliannoksen hoito on oireenmukaista ja hemodialyysia voidaan käyttää. Dialyysin hyötyosuus on 60 % levetirasetaamille ja 74 % päämetaboliitille.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: epilepsialääkkeet, muut epilepsialääkkeet, ATC-koodi: N03AX14.

Vaikuttava aine, levetirasetaami, on pyrrolidonijohdos (α-etyyli-2-okso-1-pyrrolidiiniasetamidin S-enantiomeeri). Se ei ole kemiallisesti sukua muille tunnetuille antiepileptisesti vaikuttaville lääkeaineille.

Vaikutusmekanismi

Levetirasetaamin vaikutusmekanismia ei ole vielä tarkalleen selvitetty. *In vitro* ja *in vivo* tehdyt kokeet viittaavat siihen, että levetirasetaami ei vaikuta solun perusominaisuuksiin eikä normaaliin neurotransmissioon.
In vitro tehdyt kokeet osoittavat, että levetirasetaami vaikuttaa neuronien Ca^{2+}-ionikonsentraatioon estämällä osittain N-tyypin Ca^{2+}-virtausta ja vähentämällä Ca^{2+}-ionien vapautumista neuronivarastoista. Lisäksi se kumoaa osittain sinkin ja ß-karboliinien aikaansaamaa GABA- ja glysiinivälitteisen virtauksen vähenemistä. Levetirasetaamin on todettu *in vitro* tehdyissä kokeissa sitoutuvan spesifiseen kohtaan jyrsijän aivokudoksessa. Tämä sitoutumiskohta on synapsirakkulan proteiini 2A, jonka uskotaan osallistuvan vesikkelifuusioon ja neurotransmitterin eksosytoosiin. Levetirasetaamilla ja samantyyppisillä analogeilla on todettu saman luokan affiniteetti sitoutumisessa synaptiseen rakkulaproteiiniin 2A, mikä korreloi niiden kouristuksenestotehoon hiiren audiogeenisessä

epilepsiamallissa. Tämä havainto viittaa siihen, että levetirasetaamin ja rakkulaproteiinin 2A vuorovaikutus näyttää olevan osallisena tämän lääkkeen antiepileptisessa vaikutuksessa.

Farmakodynaamiset vaikutukset
Levetirasetaami estää useissa eläinmalleissa paikallisalkuisia ja primaaristi yleistyviä kohtauksia, mutta sillä ei ole kouristuksia edistävää vaikutusta. Päämetaboliitti on inaktiivinen. Ihmisellä tehokkuus sekä paikallisalkuisissa että yleistyvissä epileptisissä tiloissa (epilepsian kaltaiset purkaukset / vilkkuvalon aiheuttama vaste) vahvistaa levetirasetaamin laajan farmakologisen tehon.

Kliininen teho ja turvallisuus

Lisälääkkeenä epilepsiapotilaiden paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoidossa aikuisilla, nuorilla, lapsilla ja vähintään 1 kuukauden ikäisillä imeväisillä

Levetirasetaamin teho on osoitettu aikuisilla kolmessa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joissa levetirasetaamia annettiin 1000 mg, 2000 mg tai 3000 mg päivässä jaettuna kahteen osa-annokseen ja hoidon kesto oli jopa 18 viikkoa. Yhdistetyn analyysin mukaan prosenttiosuus potilaista, joilla paikallisalkuisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 % lähtöarvosta, kun käytettiin vakaata annosta (12/14 viikkoa) oli 27,7 % levetirasetaamiannoksen ollessa 1000 mg, 31,6 % levetirasetaamiannoksen ollessa 2000 mg ja 41,3 % levetirasetaamiannoksen ollessa 3000 mg. Lumelääkettä saaneiden ryhmässä vastaava prosenttiosuus oli 12,6 %.

Pediatriset potilaat

Levetirasetaamin teho on osoitettu lapsilla (4-16-vuotiailla) kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 198 potilasta ja hoidon kesto oli 14 viikkoa. Tässä tutkimuksessa potilaat saivat levetirasetaamia vakaalla annoksella 60 mg/kg päivässä (kahdesti päivässä annosteltuna).
44,6 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä ja 19,6 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä paikallisalkuisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 % lähtöarvosta.
Hoidon jatkuessa pitkäkestoisesti 11,4 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 6 kuukauteen ja 7,2 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 1 vuoteen.

Levetirasetaamin tehoa tutkittiin lapsipotilailla (iältään 1 kuukaudesta alle 4-vuotiaisiin) kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa oli mukana 116 potilasta ja jossa hoito kesti 5 päivää. Potilaille määrättiin tässä tutkimuksessa vuorokausiannos 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg tai 50 mg/kg oraaliliuosta heidän ikäänsä perustuvan titrausohjelman mukaisesti. Tässä tutkimuksessa annos 20 mg/kg/vrk titrattiin annokseen 40 mg/kg/vrk iältään kuukauden, mutta alle kuuden kuukauden ikäisille imeväisille, ja annos 25 mg/kg/vrk titrattiin annokseen 50 mg/kg/vrk imeväisille ja lapsille, jotka olivat iältään kuudesta kuukaudesta alle neljään vuoteen. Kokonaisvuorokausiannos annettiin kahteen päivän aikana annettavaan annokseen jaettuna.
Tehon ensisijainen mittari oli vasteen saaneiden määrä (niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joiden paikallisalkuisten kouristusten esiintymistiheys väheni ≥ 50 % lähtötilanteeseen nähden), minkä arvioi sokkoutettu arvioija keskitetysti 48 tunnin video-EEG:n perusteella. Tehon analyysi tehtiin 109 potilaasta, joista oli vähintään 24 tunnin video-EEG sekä lähtötilanteesta että arviointijaksoilta. Vasteen saaneita katsottiin olevan 43,6 % levetirasetaamihoitoa saaneista potilaista ja 19,6 % lumelääkettä saaneista potilaista. Tulokset olivat yhdenmukaiset koko ikäryhmässä. Kun hoitoa jatkettiin pitkäkestoisesti, 8,6 % potilaista oli kohtauksettomia vähintään 6 kuukauden ajan ja 7,8 % oli kohtauksettomia vähintään vuoden ajan.
Lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa levetirasetaamille on altistettu 35 alle 1-vuotiasta imeväistä, joilla oli paikallisalkuisia kohtauksia. Näistä potilaista vain 13 oli alle 6 kuukauden ikäisiä.

Ainoana epilepsialääkkeenä paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoidossa vähintään 16-vuotiailla potilailla, joilla on äskettäin diagnosoitu epilepsia

Levetirasetaamin teho ainoana epilepsialääkkeenä osoitettiin kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa tutkimuksessa, jossa levetirasetaamia verrattiin säädellysti karbamatsepiinia vapauttavaan

lääkevalmisteeseen (ei huonompi kuin vertailu) 576:lla vähintään 16-vuotiaalla potilaalla, joilla on äskettäin diagnosoitu epilepsia. Potilailla piti esiintyä provosoimattomia paikallisalkuisia kohtauksia tai pelkästään yleistyneitä toonis-kloonisia kohtauksia. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko säädellysti karbamatsepiinia vapauttavaa lääkevalmistetta 400-1200 mg päivässä tai levetirasetaamia 1000-3000 mg päivässä ja vasteesta riippuen hoidon kesto oli jopa 121 viikkoa.
6 kuukauden kohtaukseton jakso saatiin 73,0 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä ja 72,8 %:lla potilaista karbamatsepiiniryhmässä; absoluuttinen ero hoitojen välillä oli 0,2 % (95 % CI: −7,8; 8,2). Yli puolella tutkimushenkilöistä kohtauksia ei esiintynyt 12 kuukauden aikana (56,6 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä ja 58,5 %:lla potilaista karbamatsepiiniryhmässä).

Kliinistä hoitokäytäntöä noudattavassa tutkimuksessa voitiin osalta potilaista, joilla levetirasetaamilla saatiin lisälääkkeenä hyvä vaste, purkaa muu samanaikainen epilepsialääkitys (36 aikuista potilasta 69:stä).

Lisälääkkeenä nuoruusiän myoklonista epilepsiaa sairastavien potilaiden myoklonisten kohtausten hoidossa aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla

Levetirasetaamin teho osoitettiin 16 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa vähintään 12-vuotiailla potilailla, joilla on idiopaattinen yleistynyt epilepsia ja myoklonisia kohtauksia erilaisissa oireyhtymissä. Suurimmalla osalla potilaista oli nuoruusiän myokloninen epilepsia.
Tässä tutkimuksessa 58,3 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä (annos 3000 mg päivässä jaettuna kahteen osa-annokseen) ja 23,3 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä myoklonisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 %. Hoidon jatkuessa pitkäkestoisesti 28,6 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 6 kuukauteen ja 21,0 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 1 vuoteen.

Lisälääkkeenä idiopaattista yleistynyttä epilepsiaa sairastavien potilaiden primaarisesti yleistyvien toonis-kloonisten kohtausten hoidossa aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla

Levetirasetaamin teho osoitettiin 24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa aikuisilla, nuorilla ja pienellä määrällä lapsia, joilla on idiopaattinen yleistynyt epilepsia ja primaarisesti yleistyviä toonis-kloonisia kohtauksia erilaisissa oireyhtymissä (nuoruusiän myokloninen epilepsia, nuoruusiän poissaoloepilepsia, lapsuusiän poissaoloepilepsia tai epilepsia jossa grand mal -kohtauksia esiintyy herätessä). Tässä tutkimuksessa levetirasetaamia annettiin aikuisille ja nuorille 3000 mg päivässä ja lapsille 60 mg/kg päivässä jaettuna kahteen osa-annokseen.
72,2 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä ja 45,2 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä primaarisesti yleistyvien toonis-kloonisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 %. Hoidon jatkuessa pitkäkestoisesti 47,4 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 6 kuukauteen ja 31,5 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 1 vuoteen.

5.2 Farmakokinetiikka

Levetirasetaami on hyvin liukeneva ja hyvin läpäisevä yhdiste. Farmakokinetiikka on lineaarinen ja sekä yksilöiden välinen että yksilöllinen vaihtelu on vähäistä. Puhdistuma ei muutu toistuvassa annostuksessa. Sukupuolen, rodun tai vuorokausirytmin aiheuttamaa vaihtelua ei ole todettu. Farmakokinetiikka on samanlainen terveillä vapaaehtoisilla ja epilepsiaa sairastavilla potilailla.

Levetirasetaamin täydellisestä ja lineaarisesta imeytymisestä johtuen plasman lääkeainepitoisuus voidaan ennustaa suoraan oraalisesta annoksesta mg/kg. Tämän vuoksi plasman levetirasetaamipitoisuutta ei tarvitse seurata.

Aikuisilla ja lapsilla on osoitettu merkittävä korrelaatio syljen ja plasman pitoisuuksien välillä (syljen ja plasman pitoisuuksien suhde oli välillä 1–1,7 oraalisella tabletilla ja oraaliliuoksella 4 tuntia annoksen ottamisen jälkeen).

Aikuiset ja nuoret

Imeytyminen

Levetirasetaami imeytyy oraalisesti annettuna nopeasti ja sen hyötyosuus on lähes 100 %. Huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutetaan 1,3 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Plasmapitoisuuden vakaa tila saavutetaan kahden päivän kuluttua lääkityksen aloittamisesta, kun lääkeannos otetaan kaksi kertaa päivässä.
Huippupitoisuus (C_{max}) on tavallisesti 31 µg/ml 1000 mg:n kerta-annoksen jälkeen ja vastaavasti 43 µg/ml annoksen 1000 mg kahdesti päivässä jälkeen.
Imeytyvän määrän osuus on annoksesta riippumaton eikä ruoka vaikuta siihen.

Jakautuminen

Tietoa lääkkeen jakautumisesta ihmisen kudoksiin ei ole.
Levetirasetaami ja sen päämetaboliitti eivät sitoudu merkittävästi plasman proteiineihin (< 10 %).
Levetirasetaamin jakaantumistilavuus on noin 0,5-0,7 l/kg, mikä vastaa elimistön koko nestetilavuutta.

Biotransformaatio

Levetirasetaamista metaboloituu ihmisessä vain pieni osuus. Päämetaboliareitti (24 % annoksesta) on asetamidiryhmän entsymaattinen hydrolyysi. Päämetaboliitin, ucb L057, muodostuminen ei tapahdu maksan sytokromi P_{450}-isoentsyymien avulla. Asetamidiryhmän hydrolyysi tapahtuu useissa eri kudoksissa, kuten verisoluissa. Metaboliitti ucb L057 on farmakologisesti inaktiivinen.

Lisäksi on identifioitu kaksi muuta metaboliittia. Toinen muodostuu pyrrolidiinirenkaan hydrolysoituessa (1,6 % annoksesta) ja toinen pyrrolidiinirenkaan avautuessa (0,9 % annoksesta). Muiden tunnistamattomien metaboliittien osuus on vain 0,6 % annoksesta.

Enantiomeerin muuttumista toiseen muotoon ei tapahdu levetirasetaamille tai sen päämetaboliitille *in vivo*.

In vitro -interaktiotutkimukset ovat osoittaneet, että levetirasetaami ja sen päämetaboliitti eivät estä tärkeimpiä maksan sytokromi P_{450}-isoentsyymejä (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 1A2), glukuronyylitransferaaseja (UGT1A1 ja UGT1A6) eivätkä vaikuta ihmisen epoksidihydroksylaasin aktiivisuuteen. Levetirasetaami ei vaikuta myöskään valproaatin glukuronidaatioon *in vitro*. Levetirasetaamilla oli vähän tai ei lainkaan vaikutusta CYP1A2-, SULT1E1- tai UGT1A1-maksaentsyymeihin ihmisen maksasoluviljelmässä. Levetirasetaami indusoi lievästi CYP2B6- ja CYP3A4-entsyymejä. *In vitro* ja *in vivo* -yhteisvaikutustutkimukset oraalisten ehkäisyvalmisteiden, digoksiinin ja varfariinin kanssa osoittavat, ettei merkittävää entsyymi-induktiota *in vivo* ole odotettavissa. Tästä johtuen Keppran interaktiot muiden lääkeaineiden kanssa (tai päinvastoin) ovat epätodennäköisiä.

Eliminaatio

Puoliintumisaika plasmassa on aikuisilla 7±1 tuntia eikä se muutu annoksen tai antotavan muuttuessa eikä toistuvan annostelun yhteydessä. Kokonaispuhdistuman keskiarvo on 0,96 ml/min/kg.

Eritys tapahtuu pääosin virtsaan, keskimäärin 95 % annoksesta (noin 93 % annoksesta on erittynyt 48 tunnin aikana). Ulosteeseen erittyy vain 0,3 % annoksesta.
Ensimmäisen 48 tunnin aikana levetirasetaamista erittyy virtsaan kumulatiivisesti 66 % annoksesta ja vastaavasti päämetaboliitista 24 %.
Levetirasetaamin munuaispuhdistuma on 0,6 ml/min/kg ja ucb L057:n 4,2 ml/min/kg. Tämä osoittaa, että levetirasetaami erittyy suodattumalla munuaiskeräsistä, mutta imeytyy takaisin munuaistiehyistä ja että päämetaboliitti erittyy samoin munuaiskeräsistä suodattumalla mutta sen lisäksi myös aktiivisesti munuaistiehyistä. Levetirasetaamin eritys on suhteessa kreatiniinipuhdistumaan.

Iäkkäät

Iäkkäillä puoliintumisaika on pidentynyt noin 40 % (10-11 tuntia). Tämä johtuu iäkkäiden munuaistoiminnan heikkenemisestä (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Levetirasetaamin ja sen päämetaboliitin kokonaispuhdistuma on verrannollinen kreatiniinipuhdistumaan. Sen vuoksi potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, suositellaan Keppran päivittäisen ylläpitoannoksen pienentämistä potilaan kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Vastaavasti aikuisilla myöhäisvaiheen munuaispotilailla, joilla oli anuria, puoliintumisaika oli noin 25 tuntia dialyysien välisenä aikana ja 3,1 tuntia dialyysin aikana.
Tavanomaisen 4 tuntia kestävän dialyysin aikana poistui 51 % levetirasetaamista.

Maksan vajaatoiminta

Lievä ja keskivaikea maksan vajaatoiminta eivät vaikuta merkitsevästi levetirasetaamin puhdistumaan. Useimmilla vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla levetirasetaamin puhdistuma on pienentynyt yli 50 %, mikä johtuu samanaikaisesta munuaisten vajaatoiminnasta (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Lapset (4-12-vuotiaat)

Levetirasetaamin puoliintumisaika epilepsiaa sairastavilla lapsilla (6-12-vuotiailla) oli 6,0 tuntia suun kautta annetun kerta-annoksen (20 mg/kg) jälkeen. Potilaan painoon suhteutettu kokonaispuhdistuma oli 30 % suurempi kuin aikuisilla epilepsiapotilailla.

Levetirasetaami imeytyi nopeasti epilepsiaa sairastavilla lapsilla (4-12-vuotiailla) toistuvan oraalisen annostelun jälkeen (20-60 mg/kg/vrk). Huippupitoisuus plasmassa havaittiin 0,5-1 tunnin kuluttua annostelun jälkeen. Huippupitoisuus plasmassa ja AUC-arvo kasvoivat lineaarisesti ja annoksesta riippuvaisesti. Eliminaation puoliintumisaika oli keskimäärin 5 tuntia. Näennäinen puhdistuma oli 1,1 ml/min/kg.

Imeväiset ja lapset (1 kk–4 vuotta)

Levetirasetaami imeytyi nopeasti ja huippupitoisuudet plasmassa havaittiin noin 1 tunti annostelun jälkeen, kun epilepsiaa sairastaville lapsille (1 kk–4 vuotta) annettiin kerta-annos (20 mg/kg) 100 mg/ml oraaliliuosta. Farmakokineettiset tulokset osoittivat, että puoliintumisaika oli lyhyempi (5,3 tuntia) kuin aikuisilla (7,2 tuntia) ja näennäinen puhdistuma nopeampi (1,5 ml/min/kg) kuin aikuisilla (0,96 ml/min/kg).

Iältään 1 kuukaudesta 16-vuotiaisiin potilaisiin perustuva populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että paino korreloi merkittävästi näennäisen puhdistuman kanssa (puhdistuma suureni, kun paino lisääntyi) sekä näennäisen jakaantumistilavuuden kanssa. Myös ikä vaikutti kumpaankin muuttujaan. Tämä vaikutus oli selkein nuoremmilla imeväisillä ja se väheni iän lisääntymisen myötä, ja oli hyvin vähäinen noin 4 vuoden iässä.

Kummassakin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä levetirasetaamin näennäinen puhdistuma suureni noin 20 %, kun se annettiin samanaikaisesti entsyymejä indusoivan epilepsialääkkeen kanssa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisissä tutkimuksissa ei ole ilmaantunut erityisiä ihmiseen kohdistuvia riskejä tavanomaisten farmakologisten turvallisuustutkimusten eikä genotoksisuus- tai karsinogeenisuuskokeiden perusteella. Haittavaikutukset, joita ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa, mutta joita todettiin rotilla ja vähäisemmässä määrin myös hiirillä, olivat adaptaatioon viittaavia maksamuutoksia, kuten maksan painon nousu ja keskilohkon hypertrofia sekä rasvakertymät ja kohonneet plasman maksaentsyymiarvot; eläinten altistus oli samaa luokkaa kuin ihmisellä ja muutoksilla saattaa olla merkitystä myös kliinisessä käytössä.

Rotilla annoksiin 1800 mg/kg/vrk saakka (kuusinkertainen annos ihmiselle suurimpaan suositeltuun annokseen nähden kehon pinta-alan (mg/m^2) tai altistuksen perusteella) vanhemmilla ja F1-sukupolvella ei havaittu haitallisia reaktioita urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen eikä lisääntymiseen liittyviin toimintoihin.

Rotilla tehtiin kaksi alkion ja sikiön kehitystä selvittävää tutkimusta annoksilla 400 mg/kg/vrk, 1200 mg/kg/vrk ja 3600 mg/kg/vrk. Annoksella 3600 mg/kg/vrk vain toisessa näistä kahdesta alkion ja sikiön kehitystä selvittävästä tutkimuksesta sikiön painon vähäiseen vähenemiseen liittyi luuston muutosten/lievien poikkeavuuksien marginaalista lisääntymistä. Alkiokuolleisuuteen kohdistuvaa vaikutusta ei todettu eikä epämuodostumien esiintyvyys ollut lisääntynyt. Tiineille naarasrotille haitaton annos (NOAEL, No Observed Adverse Effect Level) oli 3600 mg/kg/vrk (12 kertaa ihmiselle suositeltu suurin vuorokausiannos kehon pinta-alan perusteella laskettuna) ja sikiöille 1200 mg/kg/vrk.

Kaniineilla tehtiin neljä alkion ja sikiön kehitystä selvittävää tutkimusta annoksilla 200 mg/kg/vrk, 600 mg/kg/vrk, 800 mg/kg/vrk, 1200 mg/kg/vrk ja 1800 mg/kg/vrk. Annos 1800 mg/kg/vrk aiheutti emolle huomattavaa toksisuutta, ja sikiön painon laskuun liittyi suurentunutta sikiön sydämen ja verisuoniston/luuston poikkeavuuksien esiintyvyyttä. Haitaton annos (NOAEL) oli emoille < 200 mg/kg/vrk ja sikiöille 200 mg/kg/vrk (vastaa suurinta ihmiselle suositeltua vuorokausiannosta kehon pinta-alan perusteella laskettuna).

Peri- ja postnataalista kehitystä tutkittiin rotilla levetirasetaamiannoksilla 70 mg/kg/vrk, 350 mg/kg/vrk ja 1800 mg/kg/vrk. Haitaton annos (NOAEL) F0-naaraille, samoin kuin F1-jälkeläisten eloonjäännin, kasvun ja kehityksen kannalta vieroitukseen saakka, oli ≥ 1800 mg/kg/vrk (6 kertaa ihmiselle suositeltu suurin vuorokausiannos kehon pinta-alan perusteella laskettuna).

Vastasyntyneillä ja nuorilla rotilla ja koirilla tehdyt eläintutkimukset osoittivat, että haitallisia vaikutuksia ei havaittu missään tavallisissa kehittymisen tai henkisen kypsymisen loppuarvoissa annoksilla aina 1800 mg/kg/vrk saakka (6–17 kertaa ihmiselle suositeltu suurin vuorokausiannos kehon pinta-alan perusteella laskettuna).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumsitraatti
Sitruunahappomonohydraatti
Metyyliparahydroksibentsoaatti (E218)
Propyyliparahydroksibentsoaatti (E216)
Ammoniumglykyrritsaatti
Glyseroli (E422)
Maltitolisiirappi (E965)
Asesulfaamikalium (E950)
Viinirypälearomi
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.
Ensimmäisen avaamisen jälkeen: 7 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäisessä pullossa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

300 ml:n ruskea lasipullo (tyyppi III), valkoinen lapsiturvallinen suljin (polypropyleeniä), kotelo, joka sisältää myös 10 ml:n mittaruiskun (polypropyleeniä, polyetyleeniä) ja ruiskun sovittimen (polyetyleeniä).

150 ml:n ruskea lasipullo (tyyppi III), valkoinen lapsiturvallinen suljin (polypropyleeniä), kotelo, joka sisältää myös 5 ml:n mittaruiskun (polypropyleeniä, polyetyleeniä) ja ruiskun sovittimen (polyetyleeniä).

150 ml:n ruskea lasipullo (tyyppi III), valkoinen lapsiturvallinen suljin (polypropyleeniä), kotelo, joka sisältää myös 1 ml:n mittaruiskun (polypropyleeniä, polyetyleeniä) ja ruiskun sovittimen (polyetyleeniä).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29. syyskuuta 2000
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. elokuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla https://www.ema.europa.eu.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Keppra 100 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml sisältää 100 mg levetirasetaamia.
Yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää 500 mg levetirasetaamia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:
Yksi injektiopullo sisältää 19 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas, väritön neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keppra on tarkoitettu ainoaksi epilepsialääkkeeksi paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoitoon aikuisille ja vähintään 16-vuotiaille nuorille, joilla on äskettäin diagnosoitu epilepsia.

Keppra on tarkoitettu lisälääkkeeksi
- epilepsiapotilaiden paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoitoon aikuisille, nuorille ja vähintään 4-vuotiaille lapsille.
- nuoruusiän myoklonista epilepsiaa sairastavien potilaiden myoklonisten kohtausten hoitoon aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille.
- idiopaattista yleistynyttä epilepsiaa sairastavien potilaiden primaarisesti yleistyvien toonis-kloonisten kohtausten hoitoon aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille.

Keppra-konsentraatti on vaihtoehto potilaille, kun suun kautta antaminen ei ole tilapäisesti mahdollista.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Keppra-hoito voidaan aloittaa joko laskimoon tai suun kautta annettuna.
Siirtyminen suun kautta annettavasta hoidosta laskimoon annettavaan hoitoon tai päinvastoin voidaan toteuttaa suoraan ilman titrausta.
Kokonaisvuorokausiannos ja antotiheys on pidettävä samana.

Paikallisalkuiset kohtaukset
Suositeltu annostus ainoana lääkkeenä (vähintään 16-vuotiaille) ja lisälääkkeenä on sama, kuten jäljempänä esitetään.

Kaikki käyttöaiheet

Aikuiset (≥ 18-vuotiaat) ja 12–17-vuotiaat nuoret (≥ 50 kg)

Aloitusannos on 500 mg kaksi kertaa päivässä. Lääkityksen voi aloittaa tällä annoksella jo ensimmäisestä hoitopäivästä lähtien. Aloitusannos voi kuitenkin olla pienempi 250 mg kaksi kertaa päivässä, jos lääkäri katsoo sen aiheelliseksi arvioituaan kohtausten vähenemistä mahdollisiin haittavaikutuksiin nähden. Annos voidaan kahden viikon jälkeen nostaa 500 mg:aan kaksi kertaa päivässä.
Kliinisestä vasteesta ja siedettävyydestä riippuen vuorokausiannos voidaan nostaa annokseen 1500 mg kaksi kertaa päivässä. Annosta voidaan muuttaa lisäämällä tai vähentämällä vuorokausiannosta 250 mg tai 500 mg kaksi kertaa päivässä 2-4 viikon välein.

12–17-vuotiaat nuoret (< 50 kg) ja vähintään 4 vuoden ikäiset lapset

Lääkärin on määrättävä potilaalle hänen painonsa, ikänsä ja annoksensa perusteella sopivin lääkemuoto, pakkauskoko ja vahvuus. Katso painoon perustuvat annostusohjeet kohdasta *Pediatriset potilaat*.

Hoidon kesto
Levetirasetaamin annosta laskimonsisäisesti pidempään kuin 4 vuorokauden ajan ei ole kokemusta.

Hoidon lopettaminen
Jos levetirasetaamihoito on lopetettava, lääkitystä on suositeltavaa vähentää asteittain (esim. yli 50 kg:n painoisilla aikuisilla ja nuorilla vähentämällä 500 mg kaksi kertaa päivässä 2-4 viikon välein; alle 50 kg:n painoisilla lapsilla ja nuorilla annosta ei saa laskea enempää kuin 10 mg/kg kaksi kertaa päivässä kahden viikon välein).

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat)

Iäkkäiden potilaiden annos suositellaan määritettäväksi munuaisten toimintakyvyn perusteella (ks. Munuaisten vajaatoiminta).

Munuaisten vajaatoiminta

Vuorokausiannos on yksilöitävä munuaisten toiminnan mukaan.

Aikuisille potilaille annos säädetään seuraavan taulukon mukaisesti. Annostaulukkoa varten tarvitaan arvio potilaan kreatiniinipuhdistumasta (CLcr) ml/min. Aikuisten ja vähintään 50 kg:n painoisten nuorten CLcr voidaan arvioida määrittämällä seerumin kreatiniinipitoisuus (mg/dl) ja sijoittamalla se seuraavaan kaavaan:

$$CL_{cr}\ (\text{ml/min}) = \frac{[140 - \text{ikä (vuosina)}] \times \text{paino (kg)}}{72 \times \text{seerumin kreatiniini (mg/dl)}}\ (\times\ 0{,}85 \text{ jos kyseessä on nainen})$$

Kreatiniinipuhdistuma suhteutetaan tämän jälkeen kehon pinta-alaan (BSA = body surface area) seuraavasti:

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

Annosmuutos munuaisten vajaatoiminnassa aikuisilla ja yli 50 kg:n painoisilla nuorilla potilailla:

Ryhmä	Kreatiniinipuhdistuma (ml/min/1,73 m^2)	Annos ja antotiheys
Normaali	≥ 80	500-1500 mg kahdesti päivässä
Lievä	50-79	500-1000 mg kahdesti päivässä
Keskivaikea	30-49	250-750 mg kahdesti päivässä
Vaikea	< 30	250-500 mg kahdesti päivässä
Myöhäisvaiheen munuaissairaus – dialyysipotilas [1]	-	500-1000 mg kerran päivässä [2]

[1] 750 mg levetirasetaamia on suositeltava aloitusannos ensimmäisenä hoitopäivänä.
[2] Dialyysin jälkeen suositellaan 250-500 mg:n lisäannosta.

Lapsille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, levetirasetaamin annos täytyy määrittää munuaisten toiminnan mukaisesti, sillä levetirasetaamin puhdistuma riippuu munuaisten toiminnasta. Suositus perustuu tutkimukseen aikuisilla munuaisten vajaatoimintapotilailla.

Nuorten ja lasten CLcr (ml/min/1,73 m^2) voidaan arvioida määrittämällä seerumin kreatiniinipitoisuus (mg/dl) ja sijoittamalla se seuraavaan kaavaan (Schwartzin laskukaava):

$$CL_{cr}\ (\text{ml/min/1,73 m}^2) = \frac{\text{Pituus (cm) x ks}}{\text{Seerumin kreatiniini (mg/dl)}}$$

ks = 0,55 alle 13-vuotiaat lapset ja nuoret tytöt; ks = 0,7 nuoret pojat

Annosmuutos munuaisten vajaatoiminnassa lapsilla ja alle 50 kg:n painoisilla nuorilla:

Ryhmä	Kreatiniini-puhdistuma (ml/min/1,73 m^2)	Annos ja antotiheys
		50 kg:n painoiset nuoret ja vähintään 4-vuotiaat lapset
Normaali	≥ 80	10–30 mg/kg (0,10–0,30 ml/kg) kahdesti päivässä
Lievä	50–79	10–20 mg/kg (0,10–0,20 ml/kg) kahdesti päivässä
Keskivaikea	30–49	5–15 mg/kg (0,05–0,15 ml/kg) kahdesti päivässä
Vaikea	< 30	5–10 mg/kg (0,05–0,10 ml/kg) kahdesti päivässä
Myöhäisvaiheen munuaissairaus –dialyysipotilas	-	10–20 mg/kg (0,10–0,20 ml/kg) kerran päivässä [1] [2]

[1] Kyllästysannosta 15 mg/kg (0,15 ml/kg) levetirasetaamia suositellaan ensimmäisenä hoitopäivänä.
[2] Dialyysin jälkeen suositellaan lisäannosta 5-10 mg/kg (0,05–0,10 ml/kg).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa lievässä tai keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa. Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa kreatiniinipuhdistuma ei välttämättä anna todellista kuvaa munuaisten vajaatoiminnan asteesta. Tämän vuoksi suositellaan päivittäisen ylläpitoannoksen pienentämistä 50 %:lla, jos kreatiniinipuhdistuma on < 60 ml/min/1,73 m^2.

Pediatriset potilaat

Lääkärin on määrättävä potilaalle hänen ikänsä, painonsa ja annoksensa perusteella sopivin lääkemuoto, pakkauskoko ja vahvuus.

Ainoana lääkkeenä

Keppran turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 16-vuotiaiden nuorten hoidossa ainoana lääkkeenä ei ole varmistettu.
Tietoja ei ole saatavilla.

16–17-vuotiaat nuoret (≥ 50 kg), joilla on paikallisalkuisia (sekundaarisesti yleistyviä tai yleistymättömiä) kohtauksia ja äskettäin diagnosoitu epilepsia.
Katso edellä kohta *Aikuiset (≥ 18-vuotiaat) ja 12–17-vuotiaat nuoret (≥ 50 kg).*

Lisälääkkeenä 4-11-vuotiaille lapsille ja 12-17-vuotiaille nuorille (< 50 kg)

Aloitusannos on 10 mg/kg kaksi kertaa päivässä.
Kliinisestä vasteesta ja siedettävyydestä riippuen vuorokausiannos voidaan nostaa annokseen 30 mg/kg kaksi kertaa päivässä. Annosta ei saa muuttaa enempää kuin lisäämällä tai vähentämällä vuorokausiannosta 10 mg/kg kaksi kertaa päivässä kahden viikon välein. Kaikkiin käyttöaiheisiin tulee käyttää matalinta tehokasta annosta.

Kaikissa käyttöaiheissa annos lapsille, jotka painavat 50 kg tai enemmän, on sama kuin aikuisille. Katso tiedot kaikista käyttöaiheista edellä kohdasta *Aikuiset (≥ 18-vuotiaat) ja 12–17-vuotiaat nuoret (≥ 50 kg).*

Annossuositukset lapsille ja nuorille:

Paino	Aloitusannos: 10 mg/kg kaksi kertaa päivässä	Enimmäisannos: 30 mg/kg kaksi kertaa päivässä
15 kg (1)	150 mg kaksi kertaa päivässä	450 mg kaksi kertaa päivässä
20 kg (1)	200 mg kaksi kertaa päivässä	600 mg kaksi kertaa päivässä
25 kg	250 mg kaksi kertaa päivässä	750 mg kaksi kertaa päivässä
Yli 50 kg (2)	500 mg kaksi kertaa päivässä	1500 mg kaksi kertaa päivässä

(1) Lapsilla, jotka painavat ≤ 25 kg, hoito tulisi mieluiten aloittaa Keppra 100 mg/ml oraaliliuoksella.
(2) Annos lapsille ja nuorille, jotka painavat 50 kg tai enemmän, on sama kuin aikuisille.

Liitännäishoito alle 4-vuotiaille imeväisille ja lapsille

Keppra-infuusiokonsentraatin turvallisuutta ja tehoa alle 4-vuotiaiden imeväisten ja lasten hoidossa ei ole varmistettu.
Tällä hetkellä käytettävissä olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, mutta annossuosituksia ei voida antaa.

Antotapa
Keppra-infuusiokonsentraatti on tarkoitettu vain laskimoon annettavaksi ja suositeltu annos on laimennettava vähintään 100 ml:aan yhteensopivaa laimenninta ja annettava laskimoon 15 minuuttia kestävänä infuusiona (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille pyrrolidonijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaisten vajaatoiminta
Levetirasetaamin käyttö munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä saattaa edellyttää annoksen pienentämistä. Potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, suositellaan munuaisten toimintakyvyn arviointia ennen annoksen valintaa (ks. kohta 4.2).

Akuutti munuaisvaurio
Levetirasetaamin käyttöön on joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa yhdistetty akuutti munuaisvaurio, jonka ilmenemisajankohta on vaihdellut muutamasta päivästä useisiin kuukausiin hoidon aloittamisesta.

Verisolumäärät
Levetirasetaamin annon yhteydessä, yleensä hoidon alussa, on joissakin harvinaisissa tapauksissa kuvattu verisolumäärien pienenemistä (neutropeniaa, agranulosytoosia, leukopeniaa, trombosytopeniaa ja pansytopeniaa). Täydellinen verenkuva tulisi määrittää, jos potilaalla ilmenee huomattavaa heikkoutta, kuumetta, uusiutuvia infektioita tai hyytymishäiriöitä (ks. kohta 4.8).

Itsemurha
Epilepsialääkkeiden (myös levetirasetaamin) käyttäjillä on raportoitu itsemurhia, itsemurhayrityksiä, itsetuhoajatuksia ja -käyttäytymistä. Satunnaistettujen, lumekontrolloitujen epilepsialääketutkimusten meta-analyysi osoitti itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen riskin vähäistä lisääntymistä. Riskin kasvun mekanismia ei tunneta.

Potilaita tulee seurata masennuksen ja/tai itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen varalta, ja asianmukaisen hoidon tarvetta tulee harkita. Potilaita (ja heidän omaisiaan) tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli masennusta ja/tai itsetuhoajatuksia tai -käyttäytymistä esiintyy.

Poikkeava ja aggressiivinen käyttäytyminen
Levetirasetaami voi aiheuttaa psykoottisia oireita ja poikkeavaa käyttäytymistä, kuten ärtyneisyyttä ja aggressiivisuutta. Levetirasetaamihoitoa saavia potilaita on seurattava merkittäviin mielialan ja/tai persoonallisuuden muutoksiin viittaavien psykiatristen oireiden varalta. Jos tällaista käyttäytymistä havaitaan, on harkittava hoidon mukauttamista tai asteittaista lopettamista. Jos harkitaan hoidon lopettamista, ks. kohta 4.2.

Kohtausten paheneminen
Levetirasetaami voi muiden epilepsialääkkeiden tavoin harvinaisissa tapauksissa lisätä kouristusten määrää tai niiden vaikeusastetta. Tätä paradoksaalista vaikutusta on raportoitu lähinnä ensimmäisen kuukauden kuluessa levetirasetaamin aloittamisesta tai annoksen suurentamisesta, ja se korjautuu lääkkeen lopettamisen tai annoksen pienentämisen jälkeen. Potilaita on neuvottava ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriinsä, jos epilepsia pahenee.
Tehon puutteesta tai kohtausten pahenemisesta on raportoitu esimerkiksi potilailla, joiden epilepsiaan liittyy jänniteherkän natriumkanavan alfa-alayksikön 8 (SCN8A) mutaatioita.

Sydänsähkökäyrässä todettava QT-ajan pidentyminen
Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on havaittu harvinaisina tapauksina sydänsähkökäyrässä (EKG) todettavaa QT-ajan pidentymistä. Jos potilaalla on pidentynyt QTc-aika, jos potilasta hoidetaan samanaikaisesti QTc-aikaan vaikuttavilla lääkkeillä tai jos potilaalla on ennestään oleellinen sydänsairaus tai elektrolyyttihäiriöitä, levetirasetaamin käytössä on oltava varovainen.

Pediatriset potilaat
Saatavilla olevan tiedon perusteella vaikutuksia kasvuun ja puberteettiin lapsilla ei ole. Pitkäaikaiset vaikutukset lasten oppimiseen, älykkyyteen, kasvuun, umpierityksen, puberteettiin ja lisääntymiskykyyn eivät kuitenkaan ole selvillä.

Apuaineet
Tämä lääkevalmiste sisältää 2,5 mmol (tai 57 mg) natriumia/enimmäiskerta-annos [0,8 mmol (tai 19 mg)/injektiopullo)], mikä vastaa 2,85 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. Potilaiden, jotka ruokavaliossaan pyrkivät rajoittamaan natriumin saantia, tulee huomioida tämä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Epilepsialääkkeet
Kliinisten tutkimusten tulokset aikuisilla osoittavat, että levetirasetaami ei vaikuta seuraavien epilepsialääkkeiden pitoisuuksiin seerumissa: fenytoiini, karbamatsepiini, valproaatti, fenobarbitaali, lamotrigiini, gabapentiini, primidoni ja että mainitut epilepsialääkkeet eivät vaikuta levetirasetaamin farmakokinetiikkaan.

Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa ei havaittu lapsipotilailla, joille annettiin levetirasetaamia jopa 60 mg/kg/vrk ja tämä tulos vastaa havaintoja aikuisilla. Retrospektiivinen arvio farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista 4-17-vuotiailla epilepsiaa sairastavilla lapsilla ja nuorilla vahvisti, että suun kautta annetun levetirasetaamin käyttö lisälääkityksenä ei vaikuttanut samanaikaisesti annettujen karbamatsepiinin ja valproaatin vakaan tilan pitoisuuksiin seerumissa. Kuitenkin entsyymejä indusoivia epilepsialääkkeitä käyttävillä lapsilla levetirasetaamin puhdistuma kasvaa 20 %:lla. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Probenesidi
Probenesidin (aine, joka estää eritystä munuaistiehyistä) on osoitettu annoksella 500 mg neljästi päivässä pienentävän päämetaboliitin, mutta ei levetirasetaamin, munuaispuhdistumaa. Metaboliitin pitoisuudet jäävät kuitenkin pieniksi.

Metotreksaatti
Levetirasetaamin ja metotreksaatin samanaikaisen annon on raportoitu vähentävän metotreksaatin puhdistumaa, jolloin metotreksaatin pitoisuus veressä suurenee tai metotreksaatti säilyy veressä tavallista pitempään ja voi aiheuttaa toksisuutta. Veren metotreksaatti- ja levetirasetaamipitoisuuksia on seurattava tarkoin, jos potilas saa samanaikaista hoitoa näillä kahdella lääkeaineella.

Oraaliset ehkäisyvalmisteet ja muut farmakokineettiset yhteisvaikutukset
Levetirasetaami (1000 mg päivässä) ei vaikuttanut oraalisten ehkäisyvalmisteiden (etinyyliestradioli ja levonorgestreeli) farmakokinetiikkaan, eikä endokriinisiin muuttujiin (luteinisoiva hormoni ja progesteroni). Levetirasetaami (2000 mg päivässä) ei vaikuttanut digoksiinin eikä varfariinin farmakokinetiikkaan, protrombiiniajat pysyivät muuttumattomina. Yhteiskäyttö digoksiinin, oraalisten ehkäisyvalmisteiden ja varfariinin kanssa ei vaikuttanut levetirasetaamin farmakokinetiikkaan.

Alkoholi
Tietoja levetirasetaamin ja alkoholin yhteisvaikutuksesta ei ole.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi
Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee antaa asiantuntijan neuvontaa. Levetirasetaamihoitoa on arvioitava, kun nainen suunnittelee raskautta. Kaikkien epilepsialääkkeiden tavoin myös levetirasetaamin äkillistä keskeyttämistä on vältettävä, sillä se voi aiheuttaa läpilyöntikohtauksia (*breakthrough*), joilla voi puolestaan olla vakavia seurauksia naiselle ja syntymättömälle lapselle. Monoterapiaa on suosittava aina kuin mahdollista, koska hoitoon useilla epilepsialääkkeillä voi käytetyistä epilepsialääkkeistä riippuen liittyä monoterapiaan verrattuna korkeampi synnynnäisten epämuodostumien riski.

Raskaus
Huomattava määrä markkinoille tulon jälkeistä tietoa raskaana olevista naisista, jotka altistuivat levetirasetaamimonoterapialle (yli 1800, joista yli 1500 altistui raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana), ei viittaa vakavien synnynnäisten epämuodostumien riskin lisääntymiseen. Levetirasetaamimonoterapialle kohdussa altistuneiden lasten neurologisesta kehityksestä on saatavilla vain vähän tietoa. Tiedot kahdesta ei-kokeellisesta väestöpohjaisesta rekisteritutkimuksesta, jotka tehtiin pääosin samasta pohjoismaisesta tietoaineistosta ja johon kuului yli 1 000 epilepsiaa sairastavalle äidille syntynyttä lasta, jotka olivat raskauden aikana altistuneet levetirasetaamimonoterapialle, eivät viittaa autismikirjon häiriöiden tai älyllisen kehitysvammaisuuden riskin lisääntymiseen verrattuna epilepsiaa sairastaville äideille syntyneisiin lapsiin, jotka eivät olleet altistuneet epilepsialääkkeille kohdussa. Levetirasetaamiryhmän lasten keskimääräinen seuranta-aika oli lyhyempi kuin epilepsialääkkeille altistumattomien lasten seuranta-aika (esim. 4,4 vuotta vs. 6,8 vuotta yhdessä tutkimuksessa).
Levetirasetaamia voi käyttää raskauden aikana, jos sitä huolellisen arvioinnin jälkeen pidetään kliinisesti tarpeellisena. Tällaisessa tapauksessa suositellaan pienintä tehokasta annosta.

Raskaudenaikaiset fysiologiset muutokset voivat vaikuttaa levetirasetaamin pitoisuuteen. Levetirasetaamipitoisuuden pienenemistä plasmassa on havaittu raskauden aikana. Pieneneminen on voimakkaampaa raskauden viimeisen kolmanneksen aikana (enimmillään 60 % pitoisuudesta ennen raskautta). Levetirasetaamia saavien raskaana olevien naisten asianmukainen hoito tulee taata.

Imetys
Levetirasetaami erittyy äidinmaitoon, joten imettämistä ei suositella. Mikäli imetyksen aikana tarvitaan levetirasetaamihoitoa, tulisi hoidon hyödyt ja riskit punnita rintaruokinnan tärkeys huomioiden.

Hedelmällisyys
Eläinkokeissa ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Kliinisiä tietoja ei ole, joten mahdollista riskiä ihmiselle ei tiedetä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Levetirasetaamilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Koska yksilöllinen herkkyys vaihtelee, jotkut potilaat saattavat olla etenkin hoidon alussa tai annosta suurennettaessa uneliaita tai kokea muita keskushermostoon liittyviä oireita. Tämän vuoksi näille potilaille suositellaan varovaisuutta tarkkuutta vaativissa tehtävissä, esim. autolla ajamisen ja koneiden käytön yhteydessä. Potilaita kehotetaan välttämään autolla ajoa ja koneiden käyttämistä kunnes on todettu, että heidän kykynsä tehdä näitä tehtäviä ei ole heikentynyt.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuustietojen yhteenveto

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat nenänielun tulehdus, uneliaisuus, päänsärky, väsymys ja heitehuimaus. Seuraava haittavaikutusprofiili perustuu yhdistettyihin tutkimustuloksiin lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista, jotka kattoivat valmisteen kaikki käyttöaiheet. Yhteensä 3416 potilasta sai levetirasetaamihoitoa. Näitä tietoja on täydennetty levetirasetaamihoitoa koskevilla tuloksilla vastaavista avoimista jatkotutkimuksista sekä valmisteen markkinoilletulon jälkeisillä kokemuksilla. Levetirasetaamin turvallisuusprofiili on yleisesti ottaen samankaltainen kaikissa ikäryhmissä (aikuis- ja lapsipotilailla) sekä kaikissa valmisteelle hyväksytyissä epilepsian käyttöaiheissa. Koska altistus laskimoon annetulle Keppralle oli vähäistä ja koska suun kautta ja laskimoon annettavat lääkemuodot ovat biologisesti samanarvoisia, turvallisuustiedot laskimoon annettavasta Kepprasta perustuvat suun kautta käytettävään Keppraan.

Haittavaikutustaulukko

Kliinisistä tutkimuksista (aikuisilla, nuorilla, lapsilla ja yli 1 kuukauden ikäisillä imeväisillä) ja markkinoille tulon jälkeisestä seurannasta kertyneet tiedot haittavaikutuksista on lueteltu ohessa kohde-elimien ja haittavaikutuksen yleisyyden mukaisesti. Haittavaikutukset on esitetty vakavuudeltaan alenevassa järjestyksessä, ja niiden yleisyys on ilmaistu seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ja hyvin harvinainen (< 1/10 000).

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Yleisyysluokka				
	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Infektiot	Nenänielun tulehdus			Infektio	
Veri ja imukudos			Trombosytopenia, leukopenia	Pansytopenia, neutropenia, agranulosytoosi	

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Yleisyysluokka				
	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Immuuni-järjestelmä				Lääkeaine-ihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (DRESS)[1], yliherkkyys (myös angioedeema ja anafylaksia)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Syömishäiriö	Painonlasku, painonnousu	Hyponatremia	
Psyykkiset häiriöt		Masennus, vihamielisyys/ aggressiivisuus, ahdistuneisuus, unettomuus, hermostuneisuus/ ärtyneisyys	Itsemurhayritys, itsemurha-ajatukset, psykoottinen häiriö, poikkeava käyttäytyminen, aistiharha, vihantunne, sekavuustila, paniikkikohtaus, affektilabiilius/ mielialanvaihtelut, agitaatio	Itsemurha, persoonallisuus-häiriö, poikkeavat ajatukset, delirium	Pakko-oireinen häiriö[2]
Hermosto	Uneliaisuus, päänsärky	Kouristus, tasapainohäiriö, heitehuimaus, letargia, vapina	Muistinmenetys, muistin heikkeneminen, koordinaatiohäiriö/ ataksia, tuntoharhat, tarkkaavaisuuden häiriintyminen	Koreoatetoosi, dyskinesia, hyperkinesia, kävelyn häiriö, enkefalopatia, kohtausten paheneminen, pahanlaatuinen neurolepti-oireyhtymä[3]	
Silmät			Kaksoiskuvat, näön hämärtyminen		
Kuulo ja tasapainoelin		Kiertohuimaus			
Sydän				Sydänsähkö-käyrässä todettava pidentynyt QT-aika	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä			
Ruoansulatus-elimistö		Vatsakipu, ripuli, dyspepsia, oksentelu, pahoinvointi		Haimatulehdus	
Maksa ja sappi			Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeista	Maksan vajaatoiminta, maksatulehdus	

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Yleisyysluokka				
	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma	Hiustenlähtö, ekseema, kutina	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme	
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihasheikkous, lihaskipu	Rabdomyolyysi ja veren kreatiinikinaasi-pitoisuuden suureneminen(3)	
Munuaiset ja virtsatiet				Akuutti munuaisvaurio	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Voimattomuus/ väsymys			
Vammat ja myrkytykset			Vamma		

(1) Katso Kuvaus joistakin haittavaikutuksista.
(2) Hyvin harvinaisissa tapauksissa pakko-oireinen häiriö (OCD) on kehittynyt potilaille, joilla on ollut anamneesissa pakko-oireinen häiriö tai muita psyykkisiä häiriöitä. Näitä tapauksia on havaittu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa.
(3) Merkitsevästi yleisempi japanilaispotilailla kuin muilla potilailla.

Kuvaus joistakin haittavaikutuksista

Useisiin elimiin vaikuttavat yliherkkyysreaktiot
Levetirasetaamilla hoidetuilla potilailla on harvoin raportoitu useisiin elimiin vaikuttavia yliherkkyysreaktioita (tunnetaan myös nimellä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä [DRESS]), joiden kliiniset ilmenemismuodot voivat kehittyä 2–8 viikkoa hoidon aloittamisen jälkeen. Reaktioiden ilmenemismuoto vaihtelee, mutta tyypillisesti niihin liittyy kuumetta, ihottumaa, kasvojen turvotusta, lymfadenopatioita ja hematologisia poikkeavuuksia, ja näihin reaktioihin voi liittyä eri elinjärjestelmiä, enimmäkseen maksa. Jos useisiin elimiin vaikuttavaa yliherkkyysreaktiota epäillään, levetirasetaamin käyttö on keskeytettävä.

Syömishäiriön riski on suurempi, kun levetirasetaamia annetaan yhdessä topiramaatin kanssa. Useissa alopesiatapauksissa hiukset kasvoivat takaisin, kun levetirasetaamin käyttö keskeytettiin. Joissakin pansytopeniatapauksissa todettiin luuydinlama.

Enkefalopatiatapauksia ilmeni yleensä hoidon alussa (muutamasta päivästä joihinkin kuukausiin hoidon aloittamisesta), ja ne hävisivät hoidon lopettamisen jälkeen.

Pediatriset potilaat

Levetirasetaamihoitoa on annettu sekä lumekontrolloiduissa että avoimissa jatkotutkimuksissa yhteensä 190:lle 1 kk–≤ 4-vuotiaalle lapsipotilaalle. Näistä potilaista 60 sai levetirasetaamihoitoa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa. Ikäryhmässä 4–16 vuotta levetirasetaamihoitoa on saanut yhteensä 645 lapsipotilasta sekä lumekontrolloiduissa että avoimissa jatkotutkimuksissa. Näistä potilaista 233 sai levetirasetaamihoitoa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa. Markkinoilletulon jälkeen saadut kokemukset levetirasetaamin käytöstä täydentävät näiden molempien pediatristen ikäryhmien tutkimustuloksia.

Lisäksi valmisteen myyntiluvan saamisen jälkeen on tehty tutkimus, jossa levetirasetaamille altistettiin 101 alle 1-vuotiasta imeväistä. Levetirasetaamilla ei tunnistettu mitään uusia turvallisuusseikkoja epilepsiaa sairastaneilla alle 1-vuotiailla imeväisillä.

Levetirasetaamin haittavaikutusprofiili on yleensä samankaltainen kaikissa ikäryhmissä ja kaikissa valmisteelle hyväksytyissä epilepsian käyttöaiheissa. Lapsipotilaita koskeneet turvallisuustulokset lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista olivat yhdenmukaiset aikuisten turvallisuusprofiilin kanssa lukuun ottamatta käyttäytymiseen ja psyykeen kohdistuneita haittavaikutuksia, jotka olivat yleisempiä lapsilla kuin aikuisilla. 4–16-vuotiailla lapsilla ja nuorilla raportoitiin muita ikäryhmiä tai kokonaisturvallisuusprofiilia useammin oksentelua (hyvin yleinen, 11,2 %), agitaatiota (yleinen, 3,4 %), mielialanvaihteluja (yleinen, 2,1 %), affektilabiiliutta (yleinen, 1,7 %), aggressiivisuutta (yleinen, 8,2 %), poikkeavaa käyttäytymistä (yleinen, 5,6 %) ja letargiaa (yleinen, 3,9 %). Pikkulapsilla ja lapsilla ikäryhmässä 1 kk–≤ 4 v raportoitiin muita ikäryhmiä tai kokonaisturvallisuusprofiilia enemmän ärtyneisyyttä (hyvin yleinen, 11,7 %) ja koordinaatiohäiriöitä (yleinen, 3,3 %).

Lapsipotilailla tehdyssä kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa turvallisuustutkimuksessa, jonka oli tarkoitus osoittaa valmisteen yhdenvertaisuus (non-inferiority), arvioitiin levetirasetaamin kognitiivisia ja neuropsykologisia vaikutuksia paikallisalkuisia kohtauksia saavilla 4–16-vuotiailla lapsilla. Siinä todettiin, että Keppra ei eronnut (oli yhdenvertainen) lumelääkkeestä lähtöryhmissä pysyneiden Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite -pisteiden muutoksessa lähtötilanteeseen nähden. Käytökselliseen ja emotionaaliseen toimintakykyyn liittyvät tulokset osoittivat aggressiivisen käyttäytymisen pahentuneen levetirasetaamihoitoa saaneilla potilailla, mikä mitattiin standardoidusti ja systemaattisesti validoitua menetelmää (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist) käyttäen. Levetirasetaamihoitoa avoimessa pitkäkestoisessa jatkotutkimuksessa saaneilla potilailla ei kuitenkaan keskimääräisesti esiintynyt käytöksellisen ja emotionaalisen toimintakyvyn huononemista, etenkään heidän aggressiivista käyttäytymistä osoittavat mittarinsa eivät olleet huonontuneet lähtötilanteeseen nähden.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Keppran yliannoksilla on ilmaantunut uneliaisuutta, kiihtymystä, vihamielisyyttä, tajunnantason laskua, hengityslamaa ja koomaa.

Yliannostuksen hoito

Levetirasetaamille ei ole spesifistä vastalääkettä. Yliannoksen hoito on oireenmukaista ja hemodialyysia voidaan käyttää. Dialyysin hyötyosuus on 60 % levetirasetaamille ja 74 % päämetaboliitille.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: epilepsialääkkeet, muut epilepsialääkkeet, ATC-koodi: N03AX14.

Vaikuttava aine, levetirasetaami, on pyrrolidonijohdos (α-etyyli-2-okso-1-pyrrolidiiniasetamidin S-enantiomeeri). Se ei ole kemiallisesti sukua muille tunnetuille antiepileptisesti vaikuttaville lääkeaineille.

Vaikutusmekanismi

Levetirasetaamin vaikutusmekanismia ei ole vielä tarkalleen selvitetty. *In vitro* ja *in vivo* tehdyt kokeet viittaavat siihen, että levetirasetaami ei vaikuta solun perusominaisuuksiin eikä normaaliin neurotransmissioon.
In vitro tehdyt kokeet osoittavat, että levetirasetaami vaikuttaa neuronien Ca^{2+}-ionikonsentraatioon estämällä osittain N-tyypin Ca^{2+}-virtausta ja vähentämällä Ca^{2+}-ionien vapautumista neuronivarastoista. Lisäksi se kumoaa osittain sinkin ja ß-karboliinien aikaansaamaa GABA- ja glysiinivälitteisen virtauksen vähenemistä. Levetirasetaamin on todettu *in vitro* tehdyissä kokeissa sitoutuvan spesifiseen kohtaan jyrsijän aivokudoksessa. Tämä sitoutumiskohta on synapsirakkulan proteiini 2A, jonka uskotaan osallistuvan vesikkelifuusioon ja neurotransmitterin eksosytoosiin. Levetirasetaamilla ja samantyyppisillä analogeilla on todettu saman luokan affiniteetti sitoutumisessa synaptiseen rakkulaproteiiniin 2A, mikä korreloi niiden kouristuksenestotehoon hiiren audiogeenisessä epilepsiamallissa. Tämä havainto viittaa siihen, että levetirasetaamin ja rakkulaproteiinin 2A vuorovaikutus näyttää olevan osallisena tämän lääkkeen antiepileptisessa vaikutuksessa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Levetirasetaami estää useissa eläinmalleissa paikallisalkuisia ja primaaristi yleistyviä kohtauksia, mutta sillä ei ole kouristuksia edistävää vaikutusta. Päämetaboliitti on inaktiivinen. Ihmisellä tehokkuus sekä paikallisalkuisissa että yleistyvissä epileptisissä tiloissa (epilepsian kaltaiset purkaukset / vilkkuvalon aiheuttama vaste) vahvistaa levetirasetaamin laajan farmakologisen tehon.

Kliininen teho ja turvallisuus

Lisälääkkeenä epilepsiapotilaiden paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoidossa aikuisilla, nuorilla ja vähintään 4-vuotiailla lapsilla

Levetirasetaamin teho on osoitettu aikuisilla kolmessa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joissa levetirasetaamia annettiin 1000 mg, 2000 mg tai 3000 mg päivässä jaettuna kahteen osa-annokseen ja hoidon kesto oli jopa 18 viikkoa. Yhdistetyn analyysin mukaan prosenttiosuus potilaista, joilla paikallisalkuisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 % lähtöarvosta, kun käytettiin vakaata annosta (12/14 viikkoa) oli 27,7 % levetirasetaamiannoksen ollessa 1000 mg, 31,6 % levetirasetaamiannoksen ollessa 2000 mg ja 41,3 % levetirasetaamiannoksen ollessa 3000 mg. Lumelääkettä saaneiden ryhmässä vastaava prosenttiosuus oli 12,6 %.

Pediatriset potilaat

Levetirasetaamin teho on osoitettu lapsilla (4-16-vuotiailla) kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 198 potilasta ja hoidon kesto oli 14 viikkoa. Tässä tutkimuksessa potilaat saivat levetirasetaamia vakaalla annoksella 60 mg/kg päivässä (kahdesti päivässä annosteltuna).
44,6 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä ja 19,6 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä paikallisalkuisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 % lähtöarvosta.
Hoidon jatkuessa pitkäkestoisesti 11,4 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 6 kuukauteen ja 7,2 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 1 vuoteen.

Lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa levetirasetaamille on altistettu 35 alle 1-vuotiasta imeväistä, joilla oli paikallisalkuisia kohtauksia. Näistä potilaista vain 13 oli alle 6 kuukauden ikäisiä.

Ainoana epilepsialääkkeenä paikallisalkuisten (sekundaarisesti yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoidossa vähintään 16-vuotiailla potilailla, joilla on äskettäin diagnosoitu epilepsia

Levetirasetaamin teho ainoana epilepsialääkkeenä osoitettiin kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa tutkimuksessa, jossa levetirasetaamia verrattiin säädellysti karbamatsepiinia vapauttavaan lääkevalmisteeseen (ei huonompi kuin vertailu) 576:lla vähintään 16-vuotiaalla potilaalla, joilla on äskettäin diagnosoitu epilepsia. Potilailla piti esiintyä provosoimattomia paikallisalkuisia kohtauksia tai pelkästään yleistyneitä toonis-kloonisia kohtauksia. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko säädellysti karbamatsepiinia vapauttavaa lääkevalmistetta 400-1200 mg päivässä tai levetirasetaamia 1000-3000 mg päivässä ja vasteesta riippuen hoidon kesto oli jopa 121 viikkoa.
6 kuukauden kohtaukseton jakso saatiin 73,0 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä ja 72,8 %:lla potilaista karbamatsepiiniryhmässä; absoluuttinen ero hoitojen välillä oli 0,2 % (95 % CI: −7,8; 8,2). Yli puolella tutkimushenkilöistä kohtauksia ei esiintynyt 12 kuukauden aikana (56,6 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä ja 58,5 %:lla potilaista karbamatsepiiniryhmässä).

Kliinistä hoitokäytäntöä noudattavassa tutkimuksessa voitiin osalta potilaista, joilla levetirasetaamilla saatiin lisälääkkeenä hyvä vaste, purkaa muu samanaikainen epilepsialääkitys (36 aikuista potilasta 69:stä).

Lisälääkkeenä nuoruusiän myoklonista epilepsiaa sairastavien potilaiden myoklonisten kohtausten hoidossa aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla

Levetirasetaamin teho osoitettiin 16 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa vähintään 12-vuotiailla potilailla, joilla on idiopaattinen yleistynyt epilepsia ja myoklonisia kohtauksia erilaisissa oireyhtymissä. Suurimmalla osalla potilaista oli nuoruusiän myokloninen epilepsia.
Tässä tutkimuksessa 58,3 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä (annos 3000 mg päivässä jaettuna kahteen osa-annokseen) ja 23,3 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä myoklonisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 %. Hoidon jatkuessa pitkäkestoisesti 28,6 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 6 kuukauteen ja 21,0 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 1 vuoteen.

Lisälääkkeenä idiopaattista yleistynyttä epilepsiaa sairastavien potilaiden primaarisesti yleistyvien toonis-kloonisten kohtausten hoidossa aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla

Levetirasetaamin teho osoitettiin 24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa aikuisilla, nuorilla ja pienellä määrällä lapsia, joilla on idiopaattinen yleistynyt epilepsia ja primaarisesti yleistyviä toonis-kloonisia kohtauksia erilaisissa oireyhtymissä (nuoruusiän myokloninen epilepsia, nuoruusiän poissaoloepilepsia, lapsuusiän poissaoloepilepsia tai epilepsia jossa grand mal -kohtauksia esiintyy herätessä). Tässä tutkimuksessa levetirasetaamia annettiin aikuisille ja nuorille 3000 mg päivässä ja lapsille 60 mg/kg päivässä jaettuna kahteen osa-annokseen.
72,2 %:lla potilaista levetirasetaamiryhmässä ja 45,2 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä primaarisesti yleistyvien toonis-kloonisten kohtausten määrä viikossa väheni vähintään 50 %. Hoidon jatkuessa pitkäkestoisesti 47,4 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 6 kuukauteen ja 31,5 %:lla potilaista ei ilmennyt kohtauksia laisinkaan ainakaan 1 vuoteen.

5.2 Farmakokinetiikka

Levetirasetaamin farmakokineettinen profiili on karakterisoitu oraalisen annon jälkeen. 1500 mg:n kerta-annos levetirasetaamia laimennettuna 100 ml:aan yhteensopivaa laimenninta ja infusoituna laskimoon 15 minuutin kuluessa on bioekvivalentti 1500 mg:n levetirasetaamiannokseen otettuna suun kautta kolmena 500 mg:n tablettina.

Levetirasetaamia annettiin laskimoon infuusiona annoksella jopa 4000 mg laimennettuna 100 ml:aan 0,9 % natriumkloridiliuosta 15 minuutin ajan sekä jopa 2500 mg laimennettuna 100 ml:aan 0,9 % natriumkloridia 5 minuutin ajan ja tulokset arvioitiin. Farmakokinetiikka ja turvallisuusprofiilit eivät viitanneet mihinkään turvallisuusriskiin.

Levetirasetaami on hyvin liukeneva ja hyvin läpäisevä yhdiste. Farmakokinetiikka on lineaarinen ja sekä yksilöiden välinen että yksilöllinen vaihtelu on vähäistä. Puhdistuma ei muutu toistuvassa annostelussa. Levetirasetaamin ajasta riippumaton farmakokineettinen profiili todettiin myös annettaessa 1500 mg infuusiona laskimoon 4 päivän ajan kahdesti päivässä annosteltuna. Sukupuolen, rodun tai vuorokausirytmin aiheuttamaa vaihtelua ei ole todettu. Farmakokinetiikka on samanlainen terveillä vapaaehtoisilla ja epilepsiaa sairastavilla potilailla.

Aikuiset ja nuoret

Jakautuminen

Huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) oli 51 ± 19 µg/ml (aritmeettinen keskiarvo ± keskihajonta), kun 17 koehenkilölle annettiin kerta-annoksena 1500 mg levetirasetaamia laskimoon infuusiona 15 minuutin ajan.

Tietoa lääkkeen jakautumisesta ihmisen kudoksiin ei ole.
Levetirasetaami ja sen päämetaboliitti eivät sitoudu merkittävästi plasman proteiineihin (< 10 %). Levetirasetaamin jakaantumistilavuus on noin 0,5-0,7 l/kg, mikä vastaa elimistön koko nestetilavuutta.

Biotransformaatio

Levetirasetaamista metaboloituu ihmisessä vain pieni osuus. Päämetaboliareitti (24 % annoksesta) on asetamidiryhmän entsymaattinen hydrolyysi. Päämetaboliitin, ucb L057, muodostuminen ei tapahdu maksan sytokromi P_{450}-isoentsyymien avulla. Asetamidiryhmän hydrolyysi tapahtuu useissa eri kudoksissa, kuten verisoluissa. Metaboliitti ucb L057 on farmakologisesti inaktiivinen.

Lisäksi on identifioitu kaksi muuta metaboliittia. Toinen muodostuu pyrrolidiinirenkaan hydrolysoituessa (1,6 % annoksesta) ja toinen pyrrolidiinirenkaan avautuessa (0,9 % annoksesta). Muiden tunnistamattomien metaboliittien osuus on vain 0,6 % annoksesta.

Enantiomeerin muuttumista toiseen muotoon ei tapahdu levetirasetaamille tai sen päämetaboliitille *in vivo*.

In vitro -interaktiotutkimukset ovat osoittaneet, että levetirasetaami ja sen päämetaboliitti eivät estä tärkeimpiä maksan sytokromi P_{450}-isoentsyymejä (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 1A2), glukuronyylitransferaaseja (UGT1A1 ja UGT1A6) eivätkä vaikuta ihmisen epoksidihydroksylaasin aktiivisuuteen. Levetirasetaami ei vaikuta myöskään valproaatin glukuronidaatioon *in vitro*. Levetirasetaamilla oli vähän tai ei lainkaan vaikutusta CYP1A2-, SULT1E1- tai UGT1A1-maksaentsyymeihin ihmisen maksasoluviljelmässä. Levetirasetaami indusoi lievästi CYP2B6- ja CYP3A4-entsyymejä. *In vitro* ja *in vivo* -yhteisvaikutustutkimukset oraalisten ehkäisyvalmisteiden, digoksiinin ja varfariinin kanssa osoittavat, ettei merkittävää entsyymi-induktiota *in vivo* ole odotettavissa. Tästä johtuen Keppran interaktiot muiden lääkeaineiden kanssa (tai päinvastoin) ovat epätodennäköisiä.

Eliminaatio

Puoliintumisaika plasmassa on aikuisilla 7±1 tuntia eikä se muutu annoksen tai antotavan muuttuessa eikä toistuvan annostelun yhteydessä. Kokonaispuhdistuman keskiarvo on 0,96 ml/min/kg.

Eritys tapahtuu pääosin virtsaan, keskimäärin 95 % annoksesta (noin 93 % annoksesta on erittynyt 48 tunnin aikana). Ulosteeseen erittyy vain 0,3 % annoksesta.

Ensimmäisen 48 tunnin aikana levetirasetaamista erittyy virtsaan kumulatiivisesti 66 % annoksesta ja vastaavasti päämetaboliitista 24 %.
Levetirasetaamin munuaispuhdistuma on 0,6 ml/min/kg ja ucb L057:n 4,2 ml/min/kg. Tämä osoittaa, että levetirasetaami erittyy suodattumalla munuaiskeräsistä, mutta imeytyy takaisin munuaistiehyistä ja että päämetaboliitti erittyy samoin munuaiskeräsistä suodattumalla mutta sen lisäksi myös aktiivisesti munuaistiehyistä. Levetirasetaamin eritys on suhteessa kreatiniinipuhdistumaan.

Iäkkäät

Iäkkäillä puoliintumisaika on pidentynyt noin 40 % (10-11 tuntia). Tämä johtuu iäkkäiden munuaistoiminnan heikkenemisestä (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Levetirasetaamin ja sen päämetaboliitin kokonaispuhdistuma on verrannollinen kreatiniinipuhdistumaan. Sen vuoksi potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, suositellaan Keppran päivittäisen ylläpitoannoksen pienentämistä potilaan kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Vastaavasti aikuisilla myöhäisvaiheen munuaispotilailla, joilla oli anuria, puoliintumisaika oli noin 25 tuntia dialyysien välisenä aikana ja 3,1 tuntia dialyysin aikana.
Tavanomaisen 4 tuntia kestävän dialyysin aikana poistui 51 % levetirasetaamista.

Maksan vajaatoiminta

Lievä ja keskivaikea maksan vajaatoiminta eivät vaikuta merkitsevästi levetirasetaamin puhdistumaan. Useimmilla vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla levetirasetaamin puhdistuma on pienentynyt yli 50 %, mikä johtuu samanaikaisesta munuaisten vajaatoiminnasta (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Lapset (4-12-vuotiaat)

Levetirasetaamin farmakokinetiikkaa lapsipotilailla laskimonsisäisen annon jälkeen ei ole tutkittu. Levetirasetaamin farmakokineettisten ominaisuuksien, farmakokinetiikan aikuisilla laskimonsisäisen annon jälkeen ja lapsilla suun kautta annon jälkeen perusteella altistuksen (AUC) levetirasetaamille oletetaan olevan samanlainen 4-12-vuotiailla lapsilla laskimonsisäisen ja suun kautta annon jälkeen.

Levetirasetaamin puoliintumisaika epilepsiaa sairastavilla lapsilla (6-12-vuotiailla) oli 6,0 tuntia suun kautta annetun kerta-annoksen (20 mg/kg) jälkeen. Potilaan painoon suhteutettu kokonaispuhdistuma oli 30 % suurempi kuin aikuisilla epilepsiapotilailla.

Levetirasetaami imeytyi nopeasti epilepsiaa sairastavilla lapsilla (4-12-vuotiailla) toistuvan oraalisen annostelun jälkeen (20-60 mg/kg/vrk). Huippupitoisuus plasmassa havaittiin 0,5-1 tunnin kuluttua annostelun jälkeen. Huippupitoisuus plasmassa ja AUC-arvo kasvoivat lineaarisesti ja annoksesta riippuvaisesti. Eliminaation puoliintumisaika oli keskimäärin 5 tuntia. Näennäinen puhdistuma oli 1,1 ml/min/kg.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisissä tutkimuksissa ei ole ilmaantunut erityisiä ihmiseen kohdistuvia riskejä tavanomaisten farmakologisten turvallisuustutkimusten eikä genotoksisuus- tai karsinogeenisuuskokeiden perusteella. Haittavaikutukset, joita ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa, mutta joita todettiin rotilla ja vähäisemmässä määrin myös hiirillä, olivat adaptaatioon viittaavia maksamuutoksia, kuten maksan painon nousu ja keskilohkon hypertrofia sekä rasvakertymät ja kohonneet plasman maksaentsyymiarvot; eläinten altistus oli samaa luokkaa kuin ihmisellä ja muutoksilla saattaa olla merkitystä myös kliinisessä käytössä.

Rotilla annoksiin 1800 mg/kg/vrk saakka (kuusinkertainen annos ihmiselle suurimpaan suositeltuun annokseen nähden kehon pinta-alan (mg/m^2) tai altistuksen perusteella) vanhemmilla ja F1-sukupolvella ei havaittu haitallisia reaktioita urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen eikä lisääntymiseen liittyviin toimintoihin.

Rotilla tehtiin kaksi alkion ja sikiön kehitystä selvittävää tutkimusta annoksilla 400 mg/kg/vrk, 1200 mg/kg/vrk ja 3600 mg/kg/vrk. Annoksella 3600 mg/kg/vrk vain toisessa näistä kahdesta alkion ja sikiön kehitystä selvittävästä tutkimuksesta sikiön painon vähäiseen vähenemiseen liittyi luuston muutosten/lievien poikkeavuuksien marginaalista lisääntymistä. Alkiokuolleisuuteen kohdistuvaa vaikutusta ei todettu eikä epämuodostumien esiintyvyys ollut lisääntynyt. Tiineille naarasrotille haitaton annos (NOAEL, No Observed Adverse Effect Level) oli 3600 mg/kg/vrk (12 kertaa ihmiselle suositeltu suurin vuorokausiannos kehon pinta-alan perusteella laskettuna) ja sikiöille 1200 mg/kg/vrk. Kaniineilla tehtiin neljä alkion ja sikiön kehitystä selvittävää tutkimusta annoksilla 200 mg/kg/vrk, 600 mg/kg/vrk, 800 mg/kg/vrk, 1200 mg/kg/vrk ja 1800 mg/kg/vrk. Annos 1800 mg/kg/vrk aiheutti emolle huomattavaa toksisuutta, ja sikiön painon laskuun liittyi suurentunutta sikiön sydämen ja verisuoniston/luuston poikkeavuuksien esiintyvyyttä. Haitaton annos (NOAEL) oli emoille < 200 mg/kg/vrk ja sikiöille 200 mg/kg/vrk (vastaa suurinta ihmiselle suositeltua vuorokausiannosta kehon pinta-alan perusteella laskettuna).

Peri- ja postnataalista kehitystä tutkittiin rotilla levetirasetaamiannoksilla 70 mg/kg/vrk, 350 mg/kg/vrk ja 1800 mg/kg/vrk. Haitaton annos (NOAEL) F0-naaraille, samoin kuin F1-jälkeläisten eloonjäännin, kasvun ja kehityksen kannalta vieroitukseen saakka, oli ≥ 1800 mg/kg/vrk (6 kertaa ihmiselle suositeltu suurin vuorokausiannos kehon pinta-alan perusteella laskettuna).

Vastasyntyneillä ja nuorilla rotilla ja koirilla tehdyt eläintutkimukset osoittivat, että haitallisia vaikutuksia ei havaittu missään tavallisissa kehittymisen tai henkisen kypsymisen loppuarvoissa annoksilla aina 1800 mg/kg/vrk saakka (6–17 kertaa ihmiselle suositeltu suurin vuorokausiannos kehon pinta-alan perusteella laskettuna).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumasetaatti
Etikkahappo, väkevä
Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.
Mikrobiologisesti katsoen tuote tulee käyttää välittömästi laimentamisen jälkeen. Jos tuotetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Ne eivät normaalisti ole enempää kuin 24 tuntia 2-8 °C:ssa, jollei laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissa olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
Laimennetun lääkevalmisteen säilytysolosuhteet: ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

5 ml:n lasipullo (tyyppi I), joka on suljettu päällystämättömällä harmaalla klorobutyylikumitulpalla ja alumiini/polypropeeni-sulkimella. Yksi kotelo sisältää 10 pulloa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Katso taulukosta 1 Keppra infuusiokonsentraatti, liuosta varten -valmisteen suositeltu valmistus ja annostelu, jotta kokonaisvuorokausiannokseksi saadaan 500 mg, 1000 mg, 2000 mg tai 3000 mg levetirasetaamia kahtena annoksena.

Taulukko 1. Keppra-infuusiokonsentraatti, liuosta varten -valmisteen valmistus ja annostelu

Annos	**Tarvittava määrä**	**Laimentimen määrä**	**Infuusioaika**	**Antotiheys**	**Kokonaisvuoro-kausiannos**
250 mg	2,5 ml (puolet 5 ml:n injektiopullosta)	100 ml	15 minuuttia	2 kertaa päivässä	500 mg/vrk
500 mg	5 ml (yksi 5 ml:n injektiopullo)	100 ml	15 minuuttia	2 kertaa päivässä	1000 mg/vrk
1000 mg	10 ml (kaksi 5 ml:n injektiopulloa)	100 ml	15 minuuttia	2 kertaa päivässä	2000 mg/vrk
1500 mg	15 ml (kolme 5 ml:n injektiopulloa)	100 ml	15 minuuttia	2 kertaa päivässä	3000 mg/vrk

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain kertakäyttöön, ja kaikki käyttämätön liuos on hävitettävä.

Keppra infuusiokonsentraatti, liuosta varten oli fysikaalisesti yhteensopiva ja kemiallisesti stabiili, ainakin 24 tunnin ajan, kun sitä sekoitettiin seuraavien laimentimien kanssa, ja säilytettin PVC-pusseissa kontrolloidussa huoneenlämpötilassa 15-25 °C.

Laimentimet:
- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioneste
- laktatoitu Ringerin injektioneste
- 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektioneste

Lääkevalmistetta, jossa on havaittavissa hiukkasia tai värinmuutosta, ei tule käyttää.
Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/00/146/033

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29. syyskuuta 2000
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. elokuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla https://www.ema.europa.eu.

LIITE II

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Kalvopäällysteiset tabletit

UCB Pharma SA Chemin du Foriest B-1420 Braine-l'Alleud Belgia	tai	Aesica Pharmaceuticals S.r.l. Via Praglia, 15 I-10044 Pianezza Italia

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

UCB Pharma SA Chemin du Foriest B-1420 Braine-l'Alleud Belgia	tai	Aesica Pharmaceuticals S.r.l. Via Praglia, 15 I-10044 Pianezza Italia

Oraaliliuos

NextPharma SAS 17, Route de Meulan F-78520 Limay Ranska	tai	UCB Pharma SA Chemin du Foriest B-1420 Braine-l'Alleud Belgia

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- Kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty–riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x 1) tabletin kotelo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Keppra 250 mg kalvopäällysteiset tabletit
levetirasetaami

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 250 mg levetirasetaamia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

20 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
50 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia
100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/146/001 *20 tablettia*
EU/1/00/146/002 *30 tablettia*
EU/1/00/146/003 *50 tablettia*
EU/1/00/146/004 *60 tablettia*
EU/1/00/146/005 *100 tablettia*
EU/1/00/146/034 *100 x 1 tablettia*

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

keppra 250 mg
Vapautettu pistekirjoituksesta: *100 x 1 tablettia*

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

200 (2 x 100) tabletin kotelo, jossa Blue box

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Keppra 250 mg kalvopäällysteiset tabletit
levetirasetaami

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 250 mg levetirasetaamia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Monipakkaus: 200 (2 x 100) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/146/029 *200 tablettia (2 x 100 tablettia)*

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

keppra 250 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

100 tabletin sisäpakkaus 200 (2 x 100) tabletin pakkausta varten ilman Blue boxia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Keppra 250 mg kalvopäällysteiset tabletit
levetirasetaami

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 250 mg levetirasetaamia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

100 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkauksen osia ei voi myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

keppra 250 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Alumiini/PVC-läpipainopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Keppra 250 mg kalvopäällysteiset tabletit
levetirasetaami

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

UCB logo

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

10, 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x 1), 120 tabletin kotelo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Keppra 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
levetirasetaami

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg levetirasetaamia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 kalvopäällysteistä tablettia
20 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
50 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia
100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
120 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/146/006 *10 tablettia*
EU/1/00/146/007 *20 tablettia*
EU/1/00/146/008 *30 tablettia*
EU/1/00/146/009 *50 tablettia*
EU/1/00/146/010 *60 tablettia*
EU/1/00/146/011 *100 tablettia*
EU/1/00/146/012 *120 tablettia*
EU/1/00/146/035 *100 x 1 tablettia*

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

keppra 500 mg
Vapautettu pistekirjoituksesta: *100 x 1 tablettia*

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

200 (2 x 100) tabletin kotelo, jossa Blue box

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Keppra 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
levetirasetaami

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg levetirasetaamia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Monipakkaus: 200 (2 x 100) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/146/013 *200 tablettia (2 x 100 tablettia)*

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

keppra 500 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

100 tabletin sisäpakkaus 200 (2 x 100) tabletin pakkausta varten ilman Blue boxia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Keppra 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
levetirasetaami

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg levetirasetaamia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

100 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkauksen osia ei voi myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

keppra 500 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Alumiini/PVC-läpipainopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Keppra 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
levetirasetaami

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

UCB logo

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

20, 30, 50, 60, 80, 100, 100 (100 x 1) tabletin kotelo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Keppra 750 mg kalvopäällysteiset tabletit
levetirasetaami

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 750 mg levetirasetaamia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää paraoranssia (E110). Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

20 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
50 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia
80 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia
100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/146/014 *20 tablettia*
EU/1/00/146/015 *30 tablettia*
EU/1/00/146/016 *50 tablettia*
EU/1/00/146/017 *60 tablettia*
EU/1/00/146/018 *80 tablettia*
EU/1/00/146/019 *100 tablettia*
EU/1/00/146/036 *100 x 1 tablettia*

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

keppra 750 mg
Vapautettu pistekirjoituksesta: *1 x 100 tablettia*

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

200 (2 x 100) tabletin kotelo, jossa Blue box

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Keppra 750 mg kalvopäällysteiset tabletit
levetirasetaami

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 750 mg levetirasetaamia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää paraoranssia (E110). Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Monipakkaus: 200 (2 x 100) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/146/028 *200 tablettia (2 x 100 tablettia)*

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

keppra 750 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

100 tabletin sisäpakkaus 200 (2 x 100) tabletin pakkausta varten ilman Blue boxia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Keppra 750 mg kalvopäällysteiset tabletit
levetirasetaami

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 750 mg levetirasetaamia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää paraoranssia (E110). Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

100 kalvopäällysteistä tablettia.
Monipakkauksen osia ei voi myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

keppra 750 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Alumiini/PVC-läpipainopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Keppra 750 mg kalvopäällysteiset tabletit
levetirasetaami

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

UCB logo

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

10, 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x 1) tabletin kotelo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Keppra 1000 mg kalvopäällysteiset tabletit
levetirasetaami

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1000 mg levetirasetaamia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 kalvopäällysteistä tablettia
20 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
50 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia
100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/146/020 *10 tablettia*
EU/1/00/146/021 *20 tablettia*
EU/1/00/146/022 *30 tablettia*
EU/1/00/146/023 *50 tablettia*
EU/1/00/146/024 *60 tablettia*
EU/1/00/146/025 *100 tablettia*
EU/1/00/146/037 *100 x 1 tablettia*

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

keppra 1000 mg
Vapautettu pistekirjoituksesta: *100 x 1 tablettia*

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

200 (2 x 100) tabletin kotelo, jossa Blue box

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Keppra 1000 mg kalvopäällysteiset tabletit
levetirasetaami

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1000 mg levetirasetaamia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Monipakkaus: 200 (2 x 100) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/146/026 200 *tablettia (2 x 100 tablettia)*

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

keppra 1000 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

100 tabletin sisäpakkaus 200 (2 x 100) tabletin pakkausta varten ilman Blue boxia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Keppra 1000 mg kalvopäällysteiset tabletit
levetirasetaami

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1000 mg levetirasetaamia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

100 kalvopäällysteistä tablettia.
Monipakkauksen osia ei voi myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

keppra 1000 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Alumiini/PVC-läpipainopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Keppra 1000 mg kalvopäällysteiset tabletit
levetirasetaami

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

UCB logo

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

300 ml:n pullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Keppra 100 mg/ml oraaliliuos
levetirasetaami
Aikuisille ja vähintään 4-vuotiaille lapsille.

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yhdessä millilitrassa on 100 mg levetirasetaamia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää: E216, E218 ja maltitolisiirappi.
Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

300 ml oraaliliuosta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Käytä vain pakkauksessa olevaa 10 ml ruiskua.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käytettävä 7 kuukauden kuluessa pullon avaamisesta.
Avattu, pvm *vain ulkokotelossa*

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä pullossa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/146/027

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

keppra 100 mg/ml *vain ulkokotelossa*

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen. *vain ulkokotelossa*

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN
vain ulkokotelossa

ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

150 ml:n pullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Keppra 100 mg/ml oraaliliuos
levetirasetaami
Yli 6 kuukauden ikäisille, mutta alle 4-vuotiaille lapsille.

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yhdessä millilitrassa on 100 mg levetirasetaamia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää: E216, E218 ja maltitolisiirappi.
Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

150 ml oraaliliuosta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Käytä vain pakkauksessa olevaa 5 ml ruiskua.
UUSI RUISKU

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käytettävä 7 kuukauden kuluessa pullon avaamisesta.
Avattu, pvm *vain ulkokotelossa*

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä pullossa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/146/031

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

keppra 100 mg/ml *vain ulkokotelossa*

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen. *vain ulkokotelossa*

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN
vain ulkokotelossa

ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

150 ml:n pullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Keppra 100 mg/ml oraaliliuos
levetirasetaami
Yli 1 kuukauden, mutta alle 6 kuukauden ikäisille lapsille.

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yhdessä millilitrassa on 100 mg levetirasetaamia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää: E216, E218 ja maltitolisiirappi.
Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

150 ml oraaliliuosta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Käytä vain pakkauksessa olevaa 1 ml ruiskua.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käytettävä 7 kuukauden kuluessa pullon avaamisesta.
Avattu, pvm *vain ulkokotelossa*

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä pullossa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/146/032

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

keppra 100 mg/ml *vain ulkokotelossa*

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen. *vain ulkokotelossa*

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN
vain ulkokotelossa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

10 injektiopullon kotelo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Keppra 100 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
levetirasetaami

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 500 mg/5 ml levetirasetaamia.
Yksi ml sisältää 100 mg levetirasetaamia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Muita aineita ovat natriumasetaatti, väkevä etikkahappo, natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi. Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

500 mg/5 ml

10 injektiopulloa infuusiokonsentraattia, liuosta varten

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käytä välittömästi laimentamisen jälkeen.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/146/033 (*päällystämätön tulppa)*

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

5 ml:n injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Keppra 100 mg/ml steriili konsentraatti
levetirasetaami
i.v.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käytä välittömästi laimentamisen jälkeen.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖNÄ

500 mg/5 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Keppra 250 mg kalvopäällysteiset tabletit
Keppra 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
Keppra 750 mg kalvopäällysteiset tabletit
Keppra 1000 mg kalvopäällysteiset tabletit
levetirasetaami

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tai lapsesi aloittaa lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:
1. Mitä Keppra on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Keppraa
3. Miten Keppraa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Keppran säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Keppra on ja mihin sitä käytetään

Levetirasetaami on epilepsialääke (lääke, jota käytetään epilepsiakohtausten hoitoon).

Keppraa käytetään
- ainoana lääkkeenä tietyn epilepsiatyypin diagnoosin äskettäin saaneille aikuisille ja vähintään 16-vuotiaille nuorille. Epilepsia on sairaus, jossa potilas saa toistuvia kouristuskohtauksia. Levetirasetaamia käytetään epilepsiassa, jossa kohtaus vaikuttaa ensin vain toiseen aivopuoliskoon mutta saattaa sen jälkeen laajentua suuremmalle alueella kummassakin aivopuoliskossa (paikallisalkuinen kohtaus, joka voi olla sekundaarisesti yleistyvä tai yleistymätön). Lääkäri on määrännyt sinulle levetirasetaamia kohtausten lukumäärän vähentämiseksi.
- lisälääkkeenä muiden epilepsialääkkeiden kanssa
  - paikallisalkuisten (yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoitoon aikuisille, nuorille, lapsille ja vauvoille 1 kuukauden iästä lähtien
  - myoklonisten kohtausten (lyhyiden, sähköiskumaisten lihaksen tai lihasryhmän nykäysten) hoitoon nuoruusiän myoklonista epilepsiaa sairastaville aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille
  - suoraan yleistyvien toonis-kloonisten kohtausten (suurten kohtausten, myös tajunnanmenetyksen) hoitoon aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille, joilla on idiopaattinen yleistynyt epilepsia (epilepsiatyyppi, jonka arvellaan olevan periytyvä).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Keppraa

Älä ota Keppraa
- jos olet allerginen levetirasetaamille, pyrrolidonijohdoksille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Keppraa

- jos sinulla on munuaissairaus, noudata lääkärisi antamia ohjeita. Hän saattaa päättää, että annostasi pitää muuttaa.
- jos havaitset lapsen kasvun hidastumista tai odottamatonta puberteetin kehittymistä, ota yhteyttä lääkäriin.
- Pienellä määrällä epilepsialääkkeiden, mukaan lukien Keppran, käyttäjistä on todettu itsetuhoisia ajatuksia (ajatuksia itsensä vahingoittamisesta ja itsemurhasta). Jos sinulla on masennuksen oireita ja/tai itsemurha-ajatuksia, ota yhteyttä lääkäriisi.
- jos sinulla on todettu tai suvussasi esiintyy sydämen rytmihäiriöitä (näkyvät sydänsähkökäyrässä) tai jos sinulla on sairaus ja/tai saat hoitoa, joka altistaa sydämen rytmihäiriöille tai suolatasapainon häiriöille.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos jokin seuraavista haittavaikutuksista muuttuu vakavaksi tai kestää muutamaa päivää kauemmin:

- Poikkeavat ajatukset, ärtyneisyys tai epätavallinen aggressiivisuus, tai jos sinä tai perheesi ja ystäväsi huomaatte merkittäviä muutoksia mielialassasi tai käyttäytymisessäsi.
- Epilepsian paheneminen:
  Kouristuskohtaukset voivat harvinaisissa tapauksissa pahentua tai niitä voi esiintyä aiempaa useammin, pääasiassa ensimmäisen kuukauden aikana hoidon aloittamisen tai annoksen suurentamisen jälkeen.
  Jos sairastat hyvin harvinaista varhaislapsuudessa alkavan epilepsian muotoa (epilepsia, johon liittyy SCN8A:n mutaatioita), joka aiheuttaa useita erityyppisiä kohtauksia ja taitojen menettämistä, saatat huomata, että kouristuskohtaukset jatkuvat tai pahenevat hoidon aikana.

Jos sinulle ilmaantuu jokin näistä uusista oireista Keppran käytön aikana, ota yhteyttä lääkäriin mahdollisimman pian.

Lapset ja nuoret

- Keppra ei ole tarkoitettu käytettäväksi alle 16-vuotiaille lapsille ja nuorille ainoana lääkkeenä (monoterapiana).

Muut lääkevalmisteet ja Keppra
Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Älä ota makrogolia (ulostuslääkettä) levetirasetaamiannosta edeltävän tai sitä seuraavan tunnin aikana, koska tämä voi vähentää hoidon tehoa.

Raskaus ja imetys
Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Levetirasetaamia voi käyttää raskauden aikana ainoastaan, jos lääkäri pitää sitä huolellisen arvioinnin jälkeen tarpeellisena.
Lääkkeen käyttöä ei pidä keskeyttää keskustelematta ensin lääkärin kanssa.
Synnynnäisten epämuodostumien riskiä syntymättömälle lapsellesi ei voida täysin sulkea pois. Kahdessa tutkimuksessa ei ole havaittu lisääntynyttä autismin tai älyllisen kehitysvammaisuuden riskiä lapsilla, joiden äidit ovat saaneet levetirasetaamia raskauden aikana. Saatavilla olevat tiedot levetirasetaamin vaikutuksista lasten neurologiseen kehitykseen ovat kuitenkin rajalliset.
Imettämistä ei suositella hoidon aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Keppra voi heikentää kykyäsi ajaa autoa tai käyttää työvälineitä tai koneita, sillä se saattaa aiheuttaa uneliaisuutta. Tämä on todennäköisempää hoidon alussa tai annosta suurennettaessa. Sinun tulee välttää autolla ajoa ja koneiden käyttämistä kunnes on todettu, että kykysi tehdä näitä tehtäviä ei ole heikentynyt.

Keppra 750 mg tabletit sisältävät paraoranssia (E110).
Paraoranssiväriaine (E110) voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

Keppra sisältää natriumia
Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Keppraa otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Ota lääkärin antamien ohjeiden mukainen määrä tabletteja.
Keppraa otetaan kaksi kertaa päivässä, kerran aamulla ja kerran illalla, aina suunnilleen samaan aikaan päivästä.

Käyttö lisälääkkeenä ja ainoana lääkkeenä (vähintään 16-vuotiaille)

- **Aikuisille (≥ 18 -vuotiaille) ja 12–17-vuotiaille nuorille (paino ≥ 50 kg):**
  Suositeltu annos: 1000 mg – 3000 mg joka päivä.
  Kun aloitat Keppra-valmisteen käytön, lääkäri määrää sinulle kahden viikon ajaksi **pienemmän annoksen** ennen pienimmän päivittäisen annoksen käytön aloittamista.
  Esimerkki: jos vuorokausiannoksesi on tarkoitus olla 1000 mg, pienennetty aloitusannoksesi on yksi 250 mg:n vahvuinen tabletti aamulla ja yksi 250 mg:n vahvuinen tabletti illalla; 2 viikon jälkeen annos nostetaan vähitellen 1000 mg:aan vuorokaudessa.

- **12–17-vuotiaille nuorille (paino ≤ 50 kg):**
  Lääkäri määrää sopivimman Keppra-lääkemuodon painon ja annoksen perusteella.

- **Annos 1–23 kuukauden ikäisille vauvoille ja 2–11-vuotiaille lapsille (paino < 50 kg):**
  Lääkäri määrää sopivimman Keppra-lääkemuodon iän, painon ja annoksen perusteella.

  Keppra 100 mg/ml oraaliliuos on sopivampi lääkemuoto imeväisikäisille, alle 6-vuotiaille lapsille ja alle 50 kg:n painoisille lapsille ja nuorille (6–17-vuotiaille) sekä silloin kun annostuksesta ei saada tableteilla tarkkaa.

Antotapa
Nielaise Keppra-tabletit riittävän nestemäärän kanssa (esim. lasillinen vettä). Voit ottaa Keppran aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Levetirasetaami saattaa maistua suussa kitkerältä.

Hoidon kesto
- Keppraa käytetään pitkäaikaisesti. Jatka lääkkeen käyttöä niin pitkään kuin lääkärisi on neuvonut.
- Älä lopeta hoitoasi ilman lääkärin ohjeita, sillä tämä voi lisätä kohtausten määrää.

Jos otat enemmän Keppraa kuin sinun pitäisi
Keppran yliannoksesta mahdollisesti aiheutuvia haittavaikutuksia ovat uneliaisuus, kiihtyneisyys, aggressiivisuus, vireystilan heikkeneminen, hengityksen lamaantuminen ja kooma.
Ota yhteys lääkäriisi, jos olet ottanut enemmän tabletteja kuin sinun pitäisi. Lääkäri määrittelee yliannostuksen parhaan hoitotavan.

Jos unohdat ottaa Keppran
Ota yhteys lääkäriisi, jos unohdat yhden tai useamman annoksen.
Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat Keppran oton
Jos lääkitys lopetetaan, Keppran käyttö pitää lopettaa asteittain, jotta vältetään kohtausten lisääntyminen. Jos lääkärisi päättää, että Keppra-hoito lopetetaan, hän antaa ohjeet siitä, miten lääkitys lopetetaan vähitellen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro heti lääkärille tai mene lähimmälle päivystyspoliklinikalle, jos sinulla ilmenee seuraavaa:

- heikkous, pyörrytyksen tunne tai huimaus tai hengitysvaikeus, sillä nämä saattavat olla vakavan allergisen (anafylaktisen) reaktion merkkejä
- kasvojen, huulten, kielen ja kurkun turpoaminen (Quincken edeema)
- nuhakuumeen kaltaiset oireet ja kasvoihottuma, joka leviää laajemmalle ja johon liittyy korkea kuume; verikokein todettava maksaentsyymipitoisuuksien suureneminen ja tietyntyyppisten valkosolujen määrän suureneminen (eosinofilia), imusolmukkeiden suureneminen ja muiden elinten osallisuus (yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä, DRESS)
- sellaiset oireet kuten pieni virtsamäärä, väsymys, pahoinvointi, oksentelu, sekavuus ja säärten, nilkkojen tai jalkaterien turvotus, koska nämä voivat olla merkkejä munuaistoiminnan äkillisestä heikkenemisestä
- ihottuma, joka voi muodostaa rakkuloita ja näyttää pieniltä läiskiltä (keskellä tummia täpliä, joita ympäröi vaaleampi alue sekä tummarenkainen reunus) (*erythema multiforme*)
- laajalle levinnyt rakkulainen ihottuma ja ihon hilseily, erityisesti suun, nenän, silmien ja sukupuolielinten ympärillä (*Stevens-Johnsonin oireyhtymä*)
- vaikeampi ihottuma aiheuttaen ihon kuoriutumista yli 30 %:n alueella kehon pinta-alasta (*toksinen epidermaalinen nekrolyysi*).
- vakavien mielenterveysmuutosten merkit tai joku lähimmäisesi huomaa sinulla sekavuutta, uneliaisuutta, muistinmenetystä, muistin heikkenemistä (muistamattomuutta), epänormaalia käytöstä tai muita hermostoon liittyviä merkkejä, mukaan lukien pakkoliikkeet tai hallitsemattomat liikkeet. Nämä voivat olla aivosairauden (enkefalopatian) merkkejä.

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset ovat nenänielun tulehdus, uneliaisuus, päänsärky, väsymys ja huimaus. Hoidon alussa tai annosta suurennettaessa jotkut haittavaikutuksista, kuten uneliaisuus, väsymys ja huimaus, voivat olla yleisempiä. Nämä haittavaikutukset kuitenkin lievittyvät ajan kuluessa.

Hyvin yleiset: saattaa esiintyä useammalla kuin 1 käyttäjällä 10:stä
- nenänielun tulehdus
- uneliaisuus, päänsärky.

Yleiset: saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä
- syömishäiriö (ruokahaluttomuus)
- masennus, vihamielisyys tai aggressiivisuus, ahdistuneisuus, unettomuus, hermostuneisuus tai ärtyneisyys
- kouristus, tasapainohäiriö, heitehuimaus (epävakauden tunne), letargia (energian- ja innokkuuden puute), vapina (tahdosta riippumaton)
- kiertohuimaus
- yskä
- vatsakipu, ripuli, ruoansulatusvaivat, oksentelu, pahoinvointi
- ihottuma
- voimattomuus/väsymys.

Melko harvinaiset: saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta

- verihiutalemäärän pieneneminen, valkosolumäärän pieneneminen
- painonlasku, painonnousu
- itsemurhayritys ja itsemurha-ajatukset, mielenterveyshäiriö, poikkeava käyttäytyminen, aistiharha, vihantunne, sekavuus, paniikkikohtaus, tunteiden epävakaisuus / mielialanvaihtelut, kiihtyneisyys
- muistinmenetys, muistin heikkeneminen (muistamattomuus), haparointi, tuntoharha (ihon kihelmöinti), tarkkaavaisuuden häiriintyminen (keskittymiskyvyn menetys)
- kaksoiskuvat, näön sumeneminen
- maksan toimintakokeiden suurentuneet/epänormaalit arvot
- hiustenlähtö, ihottuma, kutina
- lihasheikkous, lihaskipu
- vamma.

Harvinaiset: saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta

- infektio
- kaikkien verisolutyyppien määrän väheneminen
- vaikeat allergiset reaktiot (DRESS, anafylaktinen reaktio [vaikea ja merkittävä allerginen reaktio], Quincken edeema [kasvojen, huulten, kielen ja kurkun turpoaminen])
- veren natriumpitoisuuden aleneminen
- itsemurha, persoonallisuushäiriöt (käyttäytymisongelmat), poikkeava ajattelu (ajattelun hitaus, keskittymisvaikeus)
- delirium
- enkefalopatia (katso yksityiskohtainen kuvaus oireista kohdasta ”Kerro heti lääkärille”)
- kouristuskohtaukset voivat pahentua tai niitä voi esiintyä aiempaa useammin
- pään, ylävartalon ja raajojen lihasten hallitsematon nytkähtely, pakkoliikkeet, lihastoiminnan ylivilkkaus
- sydänrytmin muutos (sydänsähkökäyrässä)
- haimatulehdus
- maksan vajaatoiminta, maksatulehdus
- munuaistoiminnan äkillinen heikkeneminen
- ihottuma, joka voi muodostaa rakkuloita ja näyttää pieniltä läiskiltä (keskellä tummia täpliä, joita ympäröi vaaleampi alue sekä tummarenkainen reunus) (*erythema multiforme*), laajalle levinnyt rakkulainen ihottuma ja ihon hilseily, erityisesti suun, nenän, silmien ja sukupuolielinten ympärillä (*Stevens-Johnsonin oireyhtymä*), sekä vaikeampi muoto, joka aiheuttaa ihon kuoriutumista yli 30 %:n alueella kehon pinta-alasta (*toksinen epidermaalinen nekrolyysi*)
- rabdomyolyysi (lihaskudoksen hajoaminen) ja rabdomyolyysiin liittyvä veren kreatiinikinaasipitoisuuden suureneminen. Näitä ilmenee merkitsevästi enemmän japanilaispotilailla kuin muilla potilailla
- ontuminen tai kävelyvaikeudet
- seuraavien yhdistelmä: kuume, lihasjäykkyys, epävakaa verenpaine ja sydämen syke, sekavuus, matala tajunnantaso (voivat olla merkkejä *pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä* -nimisestä tilasta). Näitä ilmenee merkitsevästi enemmän japanilaispotilailla kuin muilla potilailla.

Hyvin harvinaiset: saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta

- toistuvat ei-toivotut ajatukset tai tuntemukset tai tarve toistaa jotakin toimintaa (pakko-oireinen häiriö).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Keppran säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainolevyssä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Keppra sisältää
Vaikuttava aine on levetirasetaami.
Yksi Keppra 250 mg tabletti sisältää 250 mg levetirasetaamia.
Yksi Keppra 500 mg tabletti sisältää 500 mg levetirasetaamia.
Yksi Keppra 750 mg tabletti sisältää 750 mg levetirasetaamia.
Yksi Keppra 1000 mg tabletti sisältää 1000 mg levetirasetaamia.

Muut aineet ovat:
Tablettiydin: kroskarmelloosinatrium, makrogoli 6000, vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti.
Kalvopäällyste: polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu; titaanidioksidi (E171), makrogoli 3350, talkki, väriaineet*.

* Väriaineet ovat:
250 mg tabletti: indigokarmiinialumiinilakka (E132)
500 mg tabletti: keltainen rautaoksidi (E172)
750 mg tabletti: paraoranssialumiinilakka (E110), punainen rautaoksidi (E172)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot
Keppra 250 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat sinisiä, soikean muotoisia, jakouurteellisia tabletteja, joiden pituus on 13 mm ja joiden toisella puolella on merkintä ”ucb” ja ”250”.
Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

Keppra 500 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat keltaisia, soikean muotoisia, jakouurteellisia tabletteja, joiden pituus on 16 mm ja joiden toisella puolella on merkintä ”ucb” ja ”500”.
Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

Keppra 750 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat oransseja, soikean muotoisia, jakouurteellisia tabletteja, joiden pituus on 18 mm ja joiden toisella puolella on merkintä ”ucb” ja ”750”.
Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

Keppra 1000 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia, soikean muotoisia, jakouurteellisia tabletteja, joiden pituus on 19 mm ja joiden toisella puolella on merkintä ”ucb” ja ”1000”.
Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

Keppra-tabletit toimitetaan läpipainopakkauksessa pahvikotelon sisälle pakattuina seuraavissa pakkauskoissa:

- 250 mg: 20, 30, 50, 60, 100 x 1 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia sekä monipakkaus, jossa 200 (kaksi 100 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia.

- 500 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100 ja 120 kalvopäällysteistä tablettia sekä monipakkaus, jossa 200 (kaksi 100 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia.

- 750 mg: 20, 30, 50, 60, 80, 100 x 1 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia sekä monipakkaus, jossa 200 (kaksi 100 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia.

- 1000 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 x 1 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia sekä monipakkaus, jossa 200 (kaksi 100 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia.

100 x 1 tabletin pakkaus on saatavilla alumiini/PVC-yksittäispakattuna läpipainopakkauksena. Muut pakkaukset ovat saatavilla tavallisina alumiini/PVC-läpipainopakkauksina.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija
UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Bryssel, Belgia.

Valmistajat
UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgia.
tai
Aesica Pharmaceuticals S.r.l., Via Praglia 15, I-10044 Pianezza, Italia.

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien
UCB Pharma SA/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

Eesti
OÜ Medfiles
Tel: +372 730 5415

Lietuva
UAB Medfiles
Tel: +370 5 246 16 40

Luxembourg/Luxemburg
UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Magyarország
UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta
Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland
UCB Pharma B.V.
Tel: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge
UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

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
UCB Nordic A/S
Sími: + 45 / 32 46 24 00

Italia
UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Latvija
Medfiles SIA
Tel: +371 67 370 250

Österreich
UCB Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 291 80 00

Polska
UCB Pharma Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal
UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda.
Tel: + 351 / 21 302 5300

România
UCB Pharma România S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija
Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika
UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 25920 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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla https://www.ema.europa.eu.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU/ETA-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Keppra 100 mg/ml oraaliliuos
levetirasetaami

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tai lapsesi aloittaa lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:
1. Mitä Keppra on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Keppraa
3. Miten Keppraa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Keppran säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Keppra on ja mihin sitä käytetään

Levetirasetaami on epilepsialääke (lääke, jota käytetään epilepsiakohtausten hoitoon).

Keppraa käytetään
- ainoana lääkkeenä tietyn epilepsiatyypin diagnoosin äskettäin saaneille aikuisille ja vähintään 16-vuotiaille nuorille. Epilepsia on sairaus, jossa potilas saa toistuvia kouristuskohtauksia. Levetirasetaamia käytetään epilepsiassa, jossa kohtaus vaikuttaa ensin vain toiseen aivopuoliskoon mutta saattaa sen jälkeen laajentua suuremmalle alueella kummassakin aivopuoliskossa (paikallisalkuinen kohtaus, joka voi olla sekundaarisesti yleistyvä tai yleistymätön). Lääkäri on määrännyt sinulle levetirasetaamia kohtausten lukumäärän vähentämiseksi.
- lisälääkkeenä muiden epilepsialääkkeiden kanssa
  - paikallisalkuisten (yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoitoon aikuisille, nuorille, lapsille ja vauvoille 1 kuukauden iästä lähtien
  - myoklonisten kohtausten (lyhyiden, sähköiskumaisten lihaksen tai lihasryhmän nykäysten) hoitoon nuoruusiän myoklonista epilepsiaa sairastaville aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille
  - suoraan yleistyvien toonis-kloonisten kohtausten (suurten kohtausten, myös tajunnanmenetyksen) hoitoon aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille, joilla on idiopaattinen yleistynyt epilepsia (epilepsiatyyppi, jonka arvellaan olevan periytyvä).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Keppraa

Älä ota Keppraa
- jos olet allerginen levetirasetaamille, pyrrolidonijohdoksille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Keppraa
- jos sinulla on munuaissairaus, noudata lääkärisi antamia ohjeita. Hän saattaa päättää, että annostasi pitää muuttaa.

- jos havaitset lapsen kasvun hidastumista tai odottamatonta puberteetin kehittymistä, ota yhteyttä lääkäriin.
- Pienellä määrällä epilepsialääkkeiden, mukaan lukien Keppran, käyttäjistä on todettu itsetuhoisia ajatuksia (ajatuksia itsensä vahingoittamisesta ja itsemurhasta). Jos sinulla on masennuksen oireita ja/tai itsemurha-ajatuksia, ota yhteyttä lääkäriisi.
- jos sinulla on todettu tai suvussasi esiintyy sydämen rytmihäiriöitä (näkyvät sydänsähkökäyrässä) tai jos sinulla on sairaus ja/tai saat hoitoa, joka altistaa sydämen rytmihäiriöille tai suolatasapainon häiriöille.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos jokin seuraavista haittavaikutuksista muuttuu vakavaksi tai kestää muutamaa päivää kauemmin:
- Poikkeavat ajatukset, ärtyneisyys tai epätavallinen aggressiivisuus, tai jos sinä tai perheesi ja ystäväsi huomaatte merkittäviä muutoksia mielialassasi tai käyttäytymisessäsi.
- Epilepsian paheneminen:
  Kouristuskohtaukset voivat harvinaisissa tapauksissa pahentua tai niitä voi esiintyä aiempaa useammin, pääasiassa ensimmäisen kuukauden aikana hoidon aloittamisen tai annoksen suurentamisen jälkeen.
  Jos sairastat hyvin harvinaista varhaislapsuudessa alkavan epilepsian muotoa (epilepsia, johon liittyy SCN8A:n mutaatioita), joka aiheuttaa useita erityyppisiä kohtauksia ja taitojen menettämistä, saatat huomata, että kouristuskohtaukset jatkuvat tai pahenevat hoidon aikana. Jos sinulle ilmaantuu jokin näistä uusista oireista Keppran käytön aikana, ota yhteyttä lääkäriin mahdollisimman pian.

Lapset ja nuoret
- Keppra ei ole tarkoitettu käytettäväksi alle 16-vuotiaille lapsille ja nuorille ainoana lääkkeenä (monoterapiana).

Muut lääkevalmisteet ja Keppra
Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Älä ota makrogolia (ulostuslääkettä) levetirasetaamiannosta edeltävän tai sitä seuraavan tunnin aikana, koska tämä voi vähentää hoidon tehoa.

Raskaus ja imetys
Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Levetirasetaamia voi käyttää raskauden aikana ainoastaan, jos lääkäri pitää sitä huolellisen arvioinnin jälkeen tarpeellisena.
Lääkkeen käyttöä ei pidä keskeyttää keskustelematta ensin lääkärin kanssa.
Synnynnäisten epämuodostumien riskiä syntymättömälle lapsellesi ei voida täysin sulkea pois. Kahdessa tutkimuksessa ei ole havaittu lisääntynyttä autismin tai älyllisen kehitysvammaisuuden riskiä lapsilla, joiden äidit ovat saaneet levetirasetaamia raskauden aikana. Saatavilla olevat tiedot levetirasetaamin vaikutuksista lasten neurologiseen kehitykseen ovat kuitenkin rajalliset.
Imettämistä ei suositella hoidon aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Keppra voi heikentää kykyäsi ajaa autoa tai käyttää työvälineitä tai koneita, sillä se saattaa aiheuttaa uneliaisuutta. Tämä on todennäköisempää hoidon alussa tai annosta suurennettaessa. Sinun tulee välttää autolla ajoa ja koneiden käyttämistä kunnes on todettu, että kykysi tehdä näitä tehtäviä ei ole heikentynyt.

Keppra sisältää metyyliparahydroksibentsoaattia, propyyliparahydroksibentsoaattia ja maltitolia
Keppra-oraaliliuos sisältää metyyliparahydroksibentsoaattia (E218) ja propyyliparahydroksibentsoaattia (E216), jotka voivat aiheuttaa allergisia reaktiota (mahdollisesti viivästyneitä).

Keppra-oraaliliuos sisältää myös maltitolia. Jos sinulla on jokin sokeri-intoleranssi (tietyn sokerin aineenvaihduntahäiriö), keskustele lääkärisi kanssa ennen kuin otat tätä lääkettä.

Keppra sisältää natriumia
Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ml eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Keppraa otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.
Keppraa otetaan kaksi kertaa päivässä, kerran aamulla ja kerran illalla, aina suunnilleen samaan aikaan päivästä.
Ota lääkärin antamien ohjeiden mukainen määrä oraaliliuosta.

Käyttö ainoana lääkkeenä (vähintään 16-vuotiaille)

Aikuisille (≥ 18-vuotiaille) ja vähintään 16-vuotiaille nuorille:
Mittaa asianmukainen annos 10 ml:n mittaruiskulla, joka on vähintään 4-vuotiaille potilaille tarkoitetussa pakkauksessa.
Suositeltu annos: Keppra-valmistetta otetaan kahdesti joka päivä kahteen yhtä suureen annokseen jaettuna, siten että jokainen yksittäinen annos on 5 ml (500 mg) – 15 ml (1500 mg).
Kun aloitat Keppra-valmisteen käytön, lääkäri määrää sinulle kahden viikon ajaksi **pienemmän annoksen** ennen pienimmän päivittäisen annoksen käytön aloittamista.

Lisälääkkeenä

Annos aikuisille ja 12-17-vuotiaille nuorille:
Mittaa asianmukainen annos 10 ml:n mittaruiskulla, joka on vähintään 4-vuotiaille potilaille tarkoitetussa pakkauksessa.
Suositeltu annos: Keppra-valmistetta otetaan kahdesti joka päivä kahteen yhtä suureen annokseen jaettuna, siten että jokainen yksittäinen annos on 5 ml (500 mg) – 15 ml (1500 mg).

Annos vähintään 6 kuukauden ikäisille lapsille:
Lääkäri määrää sopivimman Keppra-lääkemuodon iän, painon ja annoksen perusteella.
Mittaa asianmukainen annos **6 kuukaudesta 4 vuoden ikäisille lapsille** pakkauksessa olevalla **5 ml:n** mittaruiskulla.
Mittaa asianmukainen annos **yli 4 vuoden ikäisille lapsille** pakkauksessa olevalla **10 ml:n** mittaruiskulla.
Suositeltu annos: Keppra-valmistetta otetaan kahdesti joka päivä kahteen yhtä suureen annokseen jaettuna, siten että jokainen yksittäinen annos on 0,1 ml (10 mg) – 0,3 ml (30 mg) lapsen painokiloa kohden (annosesimerkkejä seuraavassa taulukossa).

Annos vähintään 6 kuukauden ikäisille lapsille:

Paino	Aloitusannos: 0,1 ml/kg kaksi kertaa päivässä	Enimmäisannos: 0,3 ml/kg kaksi kertaa päivässä
6 kg	0,6 ml kaksi kertaa päivässä	1,8 ml kaksi kertaa päivässä
8 kg	0,8 ml kaksi kertaa päivässä	2,4 ml kaksi kertaa päivässä
10 kg	1 ml kaksi kertaa päivässä	3 ml kaksi kertaa päivässä
15 kg	1,5 ml kaksi kertaa päivässä	4,5 ml kaksi kertaa päivässä
20 kg	2 ml kaksi kertaa päivässä	6 ml kaksi kertaa päivässä
25 kg	2,5 ml kaksi kertaa päivässä	7,5 ml kaksi kertaa päivässä
50 kg tai enemmän	5 ml kaksi kertaa päivässä	15 ml kaksi kertaa päivässä

Annos 1 kuukauden, mutta alle 6 kuukauden ikäisille vauvoille:
Mittaa asianmukainen annos **1 kuukauden mutta alle 6 kuukauden ikäisille vauvoille** pakkauksessa olevalla **1 ml:n** mittaruiskulla.
Suositeltu annos: Keppra-valmistetta otetaan kahdesti joka päivä kahteen yhtä suureen annokseen jaettuna, siten että jokainen yksittäinen annos on 0,07 ml (7 mg) – 0,21 ml (21 mg) vauvan painokiloa kohden (annosesimerkkejä seuraavassa taulukossa).

Annos 1 kuukauden, mutta alle 6 kuukauden ikäisille vauvoille:

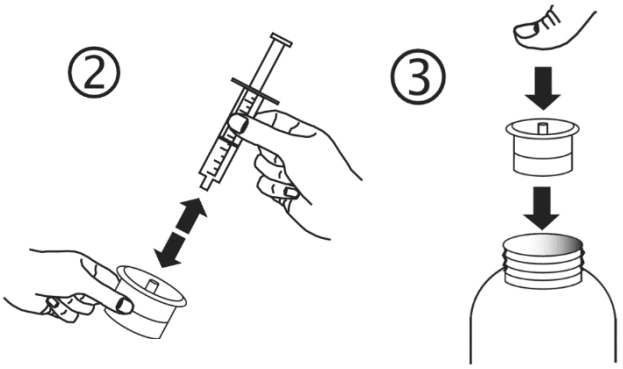
Paino	Aloitusannos: 0,07 ml/kg kaksi kertaa päivässä	Enimmäisannos: 0,21 ml/kg kaksi kertaa päivässä
4 kg	0,3 ml kaksi kertaa päivässä	0,85 ml kaksi kertaa päivässä
5 kg	0,35 ml kaksi kertaa päivässä	1,05 ml kaksi kertaa päivässä
6 kg	0,45 ml kaksi kertaa päivässä	1,25 ml kaksi kertaa päivässä
7 kg	0,5 ml kaksi kertaa päivässä	1,5 ml kaksi kertaa päivässä

Antotapa:

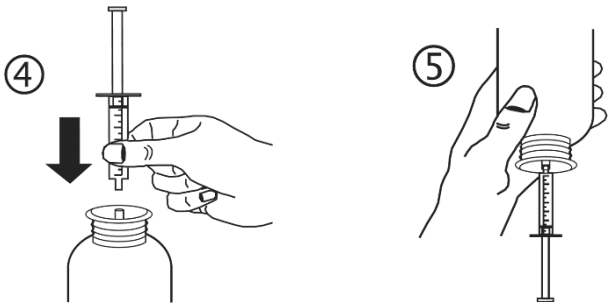
Asianmukaisella mittaruiskulla mitattu oikea annos Keppra-oraaliliuosta voidaan laimentaa lasilliseen vettä tai vauvan tuttipulloon. Voit ottaa Keppran aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.
Levetirasetaami saattaa maistua suussa kitkerältä.

Ruiskun käyttöohjeet:
- Avaa pullo: paina korkkia ja käännä sitä samalla vastapäivään (kuva 1)

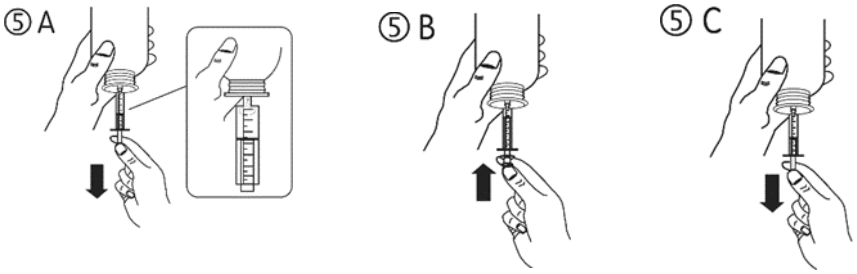
- Noudata seuraavia ohjeita Keppra-valmisteen ensimmäisellä käyttökerralla:
  - Irrota sovitin mittaruiskusta (kuva 2).
  - Aseta sovitin pullon suuaukkoon (kuva 3). Varmista, että se on kiinnitetty kunnolla. Sovitinta ei tarvitse irrottaa käytön jälkeen.



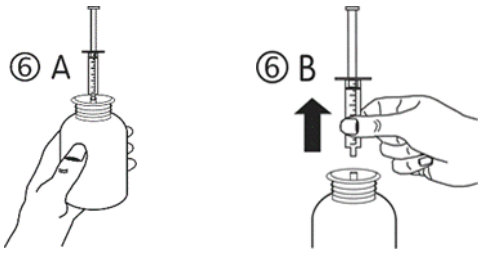
- Noudata seuraavia ohjeita Keppra-valmisteen jokaisella käyttökerralla:
  - Aseta mittaruisku ruiskun sovittimen aukkoon (kuva 4).
  - Käännä pullo ylösalaisin (kuva 5).



  - Pidä pulloa ylösalaisin toisella kädellä ja täytä mittaruisku toisella kädellä.
  - Täytä ruiskuun pieni määrä liuosta vetämällä mäntää ulospäin (kuva 5A).
  - Paina sitten mäntää sisäänpäin poistaaksesi mahdolliset ilmakuplat (kuva 5B).
  - Vedä mäntää ulospäin siihen mittaruiskun merkkiin asti, joka vastaa lääkärin määräämää millilitramäärää (ml) (kuva 5C). Mäntä saattaa nousta takaisin ruiskun sylinteriä pitkin ensimmäisen annostelun yhteydessä. Varmista sen vuoksi, että mäntä pysyy paikallaan, kunnes ruisku on irrotettu pullosta.

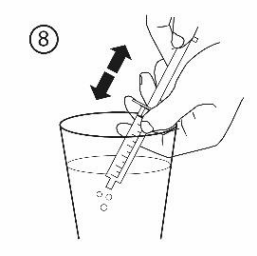


  - Käännä pullo oikein päin (kuva 6A). Irrota ruisku sovittimesta (kuva 6B).



  - Tyhjennä ruiskun sisältö lasilliseen vettä tai vauvan tuttipulloon painamalla mäntä ruiskun pohjaan saakka (kuva 7).

- Juo lasin tai tuttipullon sisältö kokonaan.
- Sulje pullo muovisella kierrekorkilla (sovitinta ei tarvitse irrottaa).
- Puhdista ruisku huuhtelemalla se pelkällä viileällä vedellä ja liikuttamalla mäntää useita kertoja ylös ja alas, jolloin ruisku vuoroin täyttyy ja tyhjenee vedestä. Älä irrota ruiskun kahta osaa toisistaan (kuva 8).
- Säilytä pulloa, mittaruiskua ja pakkausselostetta kotelossa.



Hoidon kesto:
- Keppraa käytetään pitkäaikaisesti. Jatka lääkkeen käyttöä niin pitkään kuin lääkärisi on neuvonut.
- Älä lopeta hoitoasi ilman lääkärin ohjeita, sillä tämä voi lisätä kohtausten määrää.

Jos otat enemmän Keppraa kuin sinun pitäisi
Keppran yliannoksesta mahdollisesti aiheutuvia haittavaikutuksia ovat uneliaisuus, kiihtyneisyys, aggressiivisuus, vireystilan heikkeneminen, hengityksen lamaantuminen ja kooma.
Ota yhteys lääkäriisi, jos olet ottanut enemmän Keppraa kuin sinun pitäisi. Lääkäri määrittelee yliannostuksen parhaan hoitotavan.

Jos unohdat ottaa Keppran
Ota yhteys lääkäriisi, jos unohdat yhden tai useamman annoksen.
Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Keppran oton
Jos lääkitys lopetetaan, Keppran käyttö pitää lopettaa asteittain, jotta vältetään kohtausten lisääntyminen. Jos lääkärisi päättää, että Keppra-hoito lopetetaan, hän antaa ohjeet siitä, miten lääkitys lopetetaan vähitellen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro heti lääkärille tai mene lähimmälle päivystyspoliklinikalle, jos sinulla ilmenee seuraavaa:

- heikkous, pyörrytyksen tunne tai huimaus tai hengitysvaikeus, sillä nämä saattavat olla vakavan allergisen (anafylaktisen) reaktion merkkejä
- kasvojen, huulten, kielen ja kurkun turpoaminen (Quincken edeema)
- nuhakuumeen kaltaiset oireet ja kasvoihottuma, joka leviää laajemmalle ja johon liittyy korkea kuume; verikokein todettava maksaentsyymipitoisuuksien suureneminen ja tietyntyyppisten valkosolujen määrän suureneminen (eosinofilia), imusolmukkeiden suureneminen ja muiden elinten osallisuus (yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä, DRESS)
- sellaiset oireet kuten pieni virtsamäärä, väsymys, pahoinvointi, oksentelu, sekavuus ja säärten, nilkkojen tai jalkaterien turvotus, koska nämä voivat olla merkkejä munuaistoiminnan äkillisestä heikkenemisestä
- ihottuma, joka voi muodostaa rakkuloita ja näyttää pieniltä läiskiltä (keskellä tummia täpliä, joita ympäröi vaaleampi alue sekä tummarenkainen reunus) (*erythema multiforme*)
- laajalle levinnyt rakkulainen ihottuma ja ihon hilseily, erityisesti suun, nenän, silmien ja sukupuolielinten ympärillä (*Stevens-Johnsonin oireyhtymä*)
- vaikeampi ihottuma aiheuttaen ihon kuoriutumista yli 30 %:n alueella kehon pinta-alasta (*toksinen epidermaalinen nekrolyysi*).

- vakavien mielenterveysmuutosten merkit tai joku lähimmäisesi huomaa sinulla sekavuutta, uneliaisuutta, muistinmenetystä, muistin heikkenemistä (muistamattomuutta), epänormaalia käytöstä tai muita hermostoon liittyviä merkkejä, mukaan lukien pakkoliikkeet tai hallitsemattomat liikkeet. Nämä voivat olla aivosairauden (enkefalopatian) merkkejä.

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset ovat nenänielun tulehdus, uneliaisuus, päänsärky, väsymys ja huimaus. Hoidon alussa tai annosta suurennettaessa jotkut haittavaikutuksista, kuten uneliaisuus, väsymys ja huimaus, voivat olla yleisempiä. Nämä haittavaikutukset kuitenkin lievittyvät ajan kuluessa.

Hyvin yleiset: saattaa esiintyä useammalla kuin 1 käyttäjällä 10:stä
- nenänielun tulehdus
- uneliaisuus, päänsärky.

Yleiset: saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä
- syömishäiriö (ruokahaluttomuus)
- masennus, vihamielisyys tai aggressiivisuus, ahdistuneisuus, unettomuus, hermostuneisuus tai ärtyneisyys
- kouristus, tasapainohäiriö, heitehuimaus (epävakauden tunne), letargia (energian- ja innokkuuden puute), vapina (tahdosta riippumaton)
- kiertohuimaus
- yskä
- vatsakipu, ripuli, ruoansulatusvaivat, oksentelu, pahoinvointi
- ihottuma
- voimattomuus/väsymys.

Melko harvinaiset: saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta
- verihiutalemäärän pieneneminen, valkosolumäärän pieneneminen
- painonlasku, painonnousu
- itsemurhayritys ja itsemurha-ajatukset, mielenterveyshäiriö, poikkeava käyttäytyminen, aistiharha, vihantunne, sekavuus, paniikkikohtaus, tunteiden epävakaisuus / mielialanvaihtelut, kiihtyneisyys
- muistinmenetys, muistin heikkeneminen (muistamattomuus), haparointi, tuntoharha (ihon kihelmöinti), tarkkaavaisuuden häiriintyminen (keskittymiskyvyn menetys)
- kaksoiskuvat, näön sumeneminen
- maksan toimintakokeiden suurentuneet/epänormaalit arvot
- hiustenlähtö, ihottuma, kutina
- lihasheikkous, lihaskipu
- vamma.

Harvinaiset: saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta
- infektio
- kaikkien verisolutyyppien määrän väheneminen
- vaikeat allergiset reaktiot (DRESS, anafylaktinen reaktio [vaikea ja merkittävä allerginen reaktio], Quincken edeema [kasvojen, huulten, kielen ja kurkun turpoaminen])
- veren natriumpitoisuuden aleneminen
- itsemurha, persoonallisuushäiriöt (käyttäytymisongelmat), poikkeava ajattelu (ajattelun hitaus, keskittymisvaikeus)
- delirium
- enkefalopatia (katso yksityiskohtainen kuvaus oireista kohdasta ”Kerro heti lääkärille”)
- kouristuskohtaukset voivat pahentua tai niitä voi esiintyä aiempaa useammin
- pään, ylävartalon ja raajojen lihasten hallitsematon nytkähtely, pakkoliikkeet, lihastoiminnan ylivilkkaus
- sydänrytmin muutos (sydänsähkökäyrässä)
- haimatulehdus

- maksan vajaatoiminta, maksatulehdus
- munuaistoiminnan äkillinen heikkeneminen
- ihottuma, joka voi muodostaa rakkuloita ja näyttää pieniltä läiskiltä (keskellä tummia täpliä, joita ympäröi vaaleampi alue sekä tummarenkainen reunus) (*erythema multiforme*), laajalle levinnyt rakkulainen ihottuma ja ihon hilseily, erityisesti suun, nenän, silmien ja sukupuolielinten ympärillä (*Stevens-Johnsonin oireyhtymä*), sekä vaikeampi muoto, joka aiheuttaa ihon kuoriutumista yli 30 %:n alueella kehon pinta-alasta (*toksinen epidermaalinen nekrolyysi*)
- rabdomyolyysi (lihaskudoksen hajoaminen) ja rabdomyolyysiin liittyvä veren kreatiinikinaasipitoisuuden suureneminen. Näitä ilmenee merkitsevästi enemmän japanilaispotilailla kuin muilla potilailla
- ontuminen tai kävelyvaikeudet
- seuraavien yhdistelmä: kuume, lihasjäykkyys, epävakaa verenpaine ja sydämen syke, sekavuus, matala tajunnantaso (voivat olla merkkejä *pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä* -nimisestä tilasta). Näitä ilmenee merkitsevästi enemmän japanilaispotilailla kuin muilla potilailla.

Hyvin harvinaiset: saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta
- toistuvat ei-toivotut ajatukset tai tuntemukset tai tarve toistaa jotakin toimintaa (pakko-oireinen häiriö).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Keppran säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pullossa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
Käytettävä 7 kuukauden kuluessa pullon avaamisesta.

Säilytä alkuperäisessä pullossa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Keppra sisältää
Vaikuttava aine on levetirasetaami. Yksi millilitra sisältää 100 mg levetirasetaamia.

Muut aineet ovat: natriumsitraatti, sitruunahappomonohydraatti, metyyliparahydroksibentsoaatti (E218), propyyliparahydroksibentsoaatti (E216), ammoniumglykyrritsaatti, glyseroli (E422), maltitolisiirappi (E965), asesulfaamikalium (E950), viinirypälearomi, puhdistettu vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot
Keppra 100 mg/ml oraaliliuos on kirkas neste.
Keppran 300 ml:n lasipullo (vähintään 4-vuotiaille lapsille, nuorille ja aikuisille) on pakattu koteloon, jossa on 10 ml:n mittaruisku (asteikon mittaväli 0,25 ml) ja ruiskun sovitin.

Keppran 150 ml:n lasipullo (vähintään 6 kuukauden, mutta alle 4-vuotiaille vauvoille ja pikkulapsille) on pakattu koteloon, jossa on 5 ml:n mittaruisku (0,3–5 ml:n asteikon mittaväli 0,1 ml ja 0,25–5 ml:n asteikon mittaväli 0,25 ml) ja ruiskun sovitin.
Keppran 150 ml:n lasipullo (1 kuukauden, mutta alle 6 kuukauden ikäisille vauvoille) on pakattu koteloon, jossa on 1 ml:n mittaruisku (asteikon mittaväli 0,05 ml) ja ruiskun sovitin.

Myyntiluvan haltija
UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Bryssel, Belgia.

Valmistaja
NextPharma SAS, 17 Route de Meulan, F-78520 Limay, Ranska.
tai
UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien
UCB Pharma SA/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

Eesti
OÜ Medfiles
Tel: +372 730 5415

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

Lietuva
UAB Medfiles
Tel: +370 5 246 16 40

Luxembourg/Luxemburg
UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Magyarország
UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta
Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland
UCB Pharma B.V.
Tel: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge
UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Österreich
UCB Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 291 80 00

Polska
UCB Pharma Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal
UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda.
Tel: + 351 / 21 302 5300

România
UCB Pharma România S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Ireland
UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland
UCB Nordic A/S
Sími: + 45 / 32 46 24 00

Italia
UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Latvija
Medfiles SIA
Tel: +371 67 370 250

Slovenija
Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika
UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 25920 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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla https://www.ema.europa.eu.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Keppra 100 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
levetirasetaami

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tai lapsesi aloittaa lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:
1. Mitä Keppra on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Keppraa
3. Miten Keppraa annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Keppran säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Keppra on ja mihin sitä käytetään

Levetirasetaami on epilepsialääke (lääke, jota käytetään epilepsiakohtausten hoitoon).

Keppraa käytetään
- ainoana lääkkeenä tietyn epilepsiatyypin diagnoosin äskettäin saaneille aikuisille ja vähintään 16-vuotiaille nuorille. Epilepsia on sairaus, jossa potilas saa toistuvia kouristuskohtauksia. Levetirasetaamia käytetään epilepsiassa, jossa kohtaus vaikuttaa ensin vain toiseen aivopuoliskoon mutta saattaa sen jälkeen laajentua suuremmalle alueella kummassakin aivopuoliskossa (paikallisalkuinen kohtaus, joka voi olla sekundaarisesti yleistyvä tai yleistymätön). Lääkäri on määrännyt sinulle levetirasetaamia kohtausten lukumäärän vähentämiseksi.
- lisälääkkeenä muiden epilepsialääkkeiden kanssa
  - paikallisalkuisten (yleistyvien tai yleistymättömien) kohtausten hoitoon aikuisille, nuorille ja vähintään 4-vuotiaille lapsille
  - myoklonisten kohtausten (lyhyiden, sähköiskumaisten lihaksen tai lihasryhmän nykäysten) hoitoon nuoruusiän myoklonista epilepsiaa sairastaville aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille
  - suoraan yleistyvien toonis-kloonisten kohtausten (suurten kohtausten, myös tajunnanmenetyksen) hoitoon aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille, joilla on idiopaattinen yleistynyt epilepsia (epilepsiatyyppi, jonka arvellaan olevan periytyvä).

Keppra infuusiokonsentraatti, liuosta varten on vaihtoehto potilaille, kun suun kautta otettavan Keppra-epilepsialääkkeen ottaminen ei ole tilapäisesti mahdollista.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Keppraa

Älä käytä Keppraa
- jos olet allerginen levetirasetaamille, pyrrolidonijohdoksille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Keppraa

- jos sinulla on munuaissairaus, noudata lääkärisi antamia ohjeita. Hän saattaa päättää, että annostasi pitää muuttaa.
- jos havaitset lapsen kasvun hidastumista tai odottamatonta puberteetin kehittymistä, ota yhteyttä lääkäriin.
- Pienellä määrällä epilepsialääkkeiden, mukaan lukien Keppran, käyttäjistä on todettu itsetuhoisia ajatuksia (ajatuksia itsensä vahingoittamisesta ja itsemurhasta). Jos sinulla on masennuksen oireita ja/tai itsemurha-ajatuksia, ota yhteyttä lääkäriisi.
- jos sinulla on todettu tai suvussasi esiintyy sydämen rytmihäiriöitä (näkyvät sydänsähkökäyrässä) tai jos sinulla on sairaus ja/tai saat hoitoa, joka altistaa sydämen rytmihäiriöille tai suolatasapainon häiriöille.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos jokin seuraavista haittavaikutuksista muuttuu vakavaksi tai kestää muutamaa päivää kauemmin:

- Poikkeavat ajatukset, ärtyneisyys tai epätavallinen aggressiivisuus, tai jos sinä tai perheesi ja ystäväsi huomaatte merkittäviä muutoksia mielialassasi tai käyttäytymisessäsi.
- Epilepsian paheneminen:
  Kouristuskohtaukset voivat harvinaisissa tapauksissa pahentua tai niitä voi esiintyä aiempaa useammin, pääasiassa ensimmäisen kuukauden aikana hoidon aloittamisen tai annoksen suurentamisen jälkeen.
  Jos sairastat hyvin harvinaista varhaislapsuudessa alkavan epilepsian muotoa (epilepsia, johon liittyy SCN8A:n mutaatioita), joka aiheuttaa useita erityyppisiä kohtauksia ja taitojen menettämistä, saatat huomata, että kouristuskohtaukset jatkuvat tai pahenevat hoidon aikana. Jos sinulle ilmaantuu jokin näistä uusista oireista Keppran käytön aikana, ota yhteyttä lääkäriin mahdollisimman pian.

Lapset ja nuoret

- Keppra ei ole tarkoitettu käytettäväksi alle 16-vuotiaille lapsille ja nuorille ainoana lääkkeenä (monoterapiana).

Muut lääkevalmisteet ja Keppra
Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, mukaan lukien ilman reseptiä saatavat lääkkeet.

Älä ota makrogolia (ulostuslääkettä) levetirasetaamiannosta edeltävän tai sitä seuraavan tunnin aikana, koska tämä voi vähentää hoidon tehoa.

Raskaus ja imetys
Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Levetirasetaamia voi käyttää raskauden aikana ainoastaan, jos lääkäri pitää sitä huolellisen arvioinnin jälkeen tarpeellisena.
Lääkkeen käyttöä ei pidä keskeyttää keskustelematta ensin lääkärin kanssa.
Synnynnäisten epämuodostumien riskiä syntymättömälle lapsellesi ei voida täysin sulkea pois. Kahdessa tutkimuksessa ei ole havaittu lisääntynyttä autismin tai älyllisen kehitysvammaisuuden riskiä lapsilla, joiden äidit ovat saaneet levetirasetaamia raskauden aikana. Saatavilla olevat tiedot levetirasetaamin vaikutuksista lasten neurologiseen kehitykseen ovat kuitenkin rajalliset.
Imettämistä ei suositella hoidon aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Keppra voi heikentää kykyäsi ajaa autoa tai käyttää työvälineitä tai koneita, sillä se saattaa aiheuttaa uneliaisuutta. Tämä on todennäköisempää hoidon alussa tai annosta suurennettaessa. Sinun tulee välttää autolla ajoa ja koneiden käyttämistä kunnes on todettu, että kykysi tehdä näitä tehtäviä ei ole heikentynyt.

Keppra sisältää natriumia
Enimmäiskerta-annos Keppra-infuusiokonsentraattia sisältää 2,5 mmol (tai 57 mg) natriumia [0,8 mmol (tai 19 mg)/injektiopullo]. Tämä vastaa 2,85 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle. Tämä tulee ottaa huomioon, jos ruokavaliossasi natriumin saantia pyritään rajoittamaan.

3. Miten Keppraa annetaan

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa Keppran sinulle laskimoon annettavana infuusiona.
Keppraa annetaan kaksi kertaa päivässä, kerran aamulla ja kerran illalla, aina suunnilleen samaan aikaan päivästä.

Laskimoon annettava lääkemuoto on vaihtoehto suun kautta annettavalle lääkemuodolle. Voit siirtyä kalvopäällysteisistä tableteista tai oraaliliuoksesta laskimoon annettavaan lääkemuotoon tai päinvastoin suoraan ilman annosmuutoksia. Päivittäinen kokonaisannoksesi ja annosteluväli säilyvät samana.

Käyttö lisälääkkeenä ja ainoana lääkkeenä (vähintään 16-vuotiaille)

Aikuisille (≥ 18-vuotiaille) ja 12–17-vuotiaille nuorille (paino ≥ 50 kg):
Suositeltu annos: 1000–3000 mg joka päivä.
Kun aloitat Keppra-valmisteen käytön, lääkäri määrää sinulle kahden viikon ajaksi **pienemmän annoksen** ennen pienimmän päivittäisen annoksen käytön aloittamista.

Annos 4-11-vuotiaille lapsille ja 12-17-vuotiaille nuorille (paino < 50 kg):
Suositeltu annos: 20 mg/kg–60 mg/kg joka päivä.

Antotapa ja -reitti:
Keppra annetaan laskimoon.
Keppran suositusannos on laimennettava vähintään 100 millilitraan yhteensopivaa liuosta ja infusoidaan 15 minuutin aikana.
Kohdassa 6 on tarkemmat ohjeet lääkäreille ja sairaanhoitajille koskien Keppran oikeaa käyttöä.

Hoidon kesto:
- Levetirasetaamin annosta laskimonsisäisesti pidempään kuin 4 vuorokauden ajan ei ole kokemusta.

Jos lopetat Keppran käytön
Jos lääkitys lopetetaan, Keppran käyttö pitää lopettaa asteittain, jotta vältetään kohtausten lisääntyminen. Jos lääkärisi päättää, että Keppra-hoito lopetetaan, hän antaa ohjeet siitä, miten lääkitys lopetetaan vähitellen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro heti lääkärille tai mene lähimmälle päivystyspoliklinikalle, jos sinulla ilmenee seuraavaa:

- heikkous, pyörrytyksen tunne tai huimaus tai hengitysvaikeus, sillä nämä saattavat olla vakavan allergisen (anafylaktisen) reaktion merkkejä
- kasvojen, huulten, kielen ja kurkun turpoaminen (Quincken edeema)

- nuhakuumeen kaltaiset oireet ja kasvoihottuma, joka leviää laajemmalle ja johon liittyy korkea kuume; verikokein todettava maksaentsyymipitoisuuksien suureneminen ja tietyntyyppisten valkosolujen määrän suureneminen (eosinofilia), imusolmukkeiden suureneminen ja muiden elinten osallisuus (yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä, DRESS)
- sellaiset oireet kuten pieni virtsamäärä, väsymys, pahoinvointi, oksentelu, sekavuus ja säärten, nilkkojen tai jalkaterien turvotus, koska nämä voivat olla merkkejä munuaistoiminnan äkillisestä heikkenemisestä
- ihottuma, joka voi muodostaa rakkuloita ja näyttää pieniltä läiskiltä (keskellä tummia täpliä, joita ympäröi vaaleampi alue sekä tummarenkainen reunus) (*erythema multiforme*)
- laajalle levinnyt rakkulainen ihottuma ja ihon hilseily, erityisesti suun, nenän, silmien ja sukupuolielinten ympärillä (*Stevens-Johnsonin oireyhtymä*)
- vaikeampi ihottuma aiheuttaen ihon kuoriutumista yli 30 %:n alueella kehon pinta-alasta (*toksinen epidermaalinen nekrolyysi*).
- vakavien mielenterveysmuutosten merkit tai joku lähimmäisesi huomaa sinulla sekavuutta, uneliaisuutta, muistinmenetystä, muistin heikkenemistä (muistamattomuutta), epänormaalia käytöstä tai muita hermostoon liittyviä merkkejä, mukaan lukien pakkoliikkeet tai hallitsemattomat liikkeet. Nämä voivat olla aivosairauden (enkefalopatian) merkkejä.

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset ovat nenänielun tulehdus, uneliaisuus, päänsärky, väsymys ja huimaus. Hoidon alussa tai annosta suurennettaessa jotkut haittavaikutuksista, kuten uneliaisuus, väsymys ja huimaus, voivat olla yleisempiä. Nämä haittavaikutukset kuitenkin lievittyvät ajan kuluessa.

Hyvin yleiset: saattaa esiintyä useammalla kuin 1 käyttäjällä 10:stä
- nenänielun tulehdus
- uneliaisuus, päänsärky.

Yleiset: saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä
- syömishäiriö (ruokahaluttomuus)
- masennus, vihamielisyys tai aggressiivisuus, ahdistuneisuus, unettomuus, hermostuneisuus tai ärtyneisyys
- kouristus, tasapainohäiriö, heitehuimaus (epävakauden tunne), letargia (energian- ja innokkuuden puute), vapina (tahdosta riippumaton)
- kiertohuimaus
- yskä
- vatsakipu, ripuli, ruoansulatusvaivat, oksentelu, pahoinvointi
- ihottuma
- voimattomuus/väsymys.

Melko harvinaiset: saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta
- verihiutalemäärän pieneneminen, valkosolumäärän pieneneminen
- painonlasku, painonnousu
- itsemurhayritys ja itsemurha-ajatukset, mielenterveyshäiriö, poikkeava käyttäytyminen, aistiharha, vihantunne, sekavuus, paniikkikohtaus, tunteiden epävakaisuus / mielialanvaihtelut, kiihtyneisyys
- muistinmenetys, muistin heikkeneminen (muistamattomuus), haparointi, tuntoharha (ihon kihelmöinti), tarkkaavaisuuden häiriintyminen (keskittymiskyvyn menetys)
- kaksoiskuvat, näön sumeneminen
- maksan toimintakokeiden suurentuneet/epänormaalit arvot
- hiustenlähtö, ihottuma, kutina
- lihasheikkous, lihaskipu
- vamma.

Harvinaiset: saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta

- infektio
- kaikkien verisolutyyppien määrän väheneminen
- vaikeat allergiset reaktiot (DRESS, anafylaktinen reaktio [vaikea ja merkittävä allerginen reaktio], Quincken edeema [kasvojen, huulten, kielen ja kurkun turpoaminen])
- veren natriumpitoisuuden aleneminen
- itsemurha, persoonallisuushäiriöt (käyttäytymisongelmat), poikkeava ajattelu (ajattelun hitaus, keskittymisvaikeus)
- delirium
- enkefalopatia (katso yksityiskohtainen kuvaus oireista kohdasta ”Kerro heti lääkärille”)
- kouristuskohtaukset voivat pahentua tai niitä voi esiintyä aiempaa useammin
- pään, ylävartalon ja raajojen lihasten hallitsematon nytkähtely, pakkoliikkeet, lihastoiminnan ylivilkkaus
- sydänrytmin muutos (sydänsähkökäyrässä)
- haimatulehdus
- maksan vajaatoiminta, maksatulehdus
- munuaistoiminnan äkillinen heikkeneminen
- ihottuma, joka voi muodostaa rakkuloita ja näyttää pieniltä läiskiltä (keskellä tummia täpliä, joita ympäröi vaaleampi alue sekä tummarenkainen reunus) (*erythema multiforme*), laajalle levinnyt rakkulainen ihottuma ja ihon hilseily, erityisesti suun, nenän, silmien ja sukupuolielinten ympärillä (*Stevens-Johnsonin oireyhtymä*), sekä vaikeampi muoto, joka aiheuttaa ihon kuoriutumista yli 30 %:n alueella kehon pinta-alasta (*toksinen epidermaalinen nekrolyysi*)
- rabdomyolyysi (lihaskudoksen hajoaminen) ja rabdomyolyysiin liittyvä veren kreatiinikinaasipitoisuuden suureneminen. Näitä ilmenee merkitsevästi enemmän japanilaispotilailla kuin muilla potilailla
- ontuminen tai kävelyvaikeudet
- seuraavien yhdistelmä: kuume, lihasjäykkyys, epävakaa verenpaine ja sydämen syke, sekavuus, matala tajunnantaso (voivat olla merkkejä *pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä* -nimisestä tilasta). Näitä ilmenee merkitsevästi enemmän japanilaispotilailla kuin muilla potilailla.

Hyvin harvinaiset: saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta

- toistuvat ei-toivotut ajatukset tai tuntemukset tai tarve toistaa jotakin toimintaa (pakko-oireinen häiriö).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Keppran säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopullossa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Keppra sisältää
Vaikuttava aine on levetirasetaami. Yksi millilitra sisältää 100 mg levetirasetaamia.
Muut aineet ovat: natriumasetaatti, väkevä etikkahappo, natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot
Keppra infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti) on kirkas, väritön neste.
Keppra infuusiokonsentraatti, liuosta varten on pahvikotelossa, jossa on kymmenen 5 ml:n injektiopulloa.

Myyntiluvan haltija
UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Bryssel, Belgia.

Valmistajat
UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgia
tai
Aesica Pharmaceuticals S.r.l., Via Praglia, 15, I-10044 Pianezza, Italia.

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien
UCB Pharma SA/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

Eesti
OÜ Medfiles
Tel: +372 730 5415

Ελλάδα
UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España
UCB Pharma, S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

Lietuva
UAB Medfiles
Tel: +370 5 246 16 40

Luxembourg/Luxemburg
UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Magyarország
UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta
Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland
UCB Pharma B.V.
Tel: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge
UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Österreich
UCB Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 291 80 00

Polska
UCB Pharma Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

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
UCB Nordic A/S
Sími: + 45 / 32 46 24 00

Italia
UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Latvija
Medfiles SIA
Tel: +371 67 370 250

Portugal
UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda.
Tel: + 351 / 21 302 5300

România
UCB Pharma România S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija
Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika
UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 25920 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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla https://www.ema.europa.eu.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:
Ohjeet Keppran oikeasta käytöstä on annettu kohdassa 3.

Yksi Keppra-konsentraattipullo sisältää 500 mg levetirasetaamia (5 ml 100 mg/ml -konsentraattia). Katso taulukosta 1 Keppra-konsentraatin suositeltu valmistus ja annostelu, jotta kokonaisvuorokausiannokseksi saadaan 500 mg, 1000 mg, 2000 mg tai 3000 mg levetirasetaamia kahtena annoksena.

Taulukko 1. Keppra-konsentraatin valmistus ja annostelu

Annos	**Tarvittava määrä**	**Laimentimen määrä**	**Infuusioaika**	**Antotiheys**	**Kokonaisvuoro-kausiannos**
250 mg	2,5 ml (puolet 5 ml:n pullosta)	100 ml	15 minuuttia	2 kertaa päivässä	500 mg/vrk
500 mg	5 ml (yksi 5 ml:n pullo)	100 ml	15 minuuttia	2 kertaa päivässä	1000 mg/vrk
1000 mg	10 ml (kaksi 5 ml:n pulloa)	100 ml	15 minuuttia	2 kertaa päivässä	2000 mg/vrk

Annos	Tarvittava määrä	Laimentimen määrä	Infuusioaika	Antotiheys	Kokonaisvuoro-kausiannos
1500 mg	15 ml (kolme 5 ml:n pulloa)	100 ml	15 minuuttia	2 kertaa päivässä	3000 mg/vrk

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain kertakäyttöön, ja kaikki käyttämätön liuos on hävitettävä.

Käytön aikainen säilytysaika: Mikrobiologisesti katsoen tuote tulee käyttää välittömästi laimentamisen jälkeen. Jos tuotetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Ne eivät normaalisti ole enempää kuin 24 tuntia 2-8 °C:ssa, jollei laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissa olosuhteissa.

Keppra-konsentraatti oli fysikaalisesti yhteensopiva ja kemiallisesti stabiili, kun sitä sekoitettiin seuraavien liuottimien kanssa, ainakin 24 tunnin ajan ja säilytettynä PVC-pusseissa kontrolloidussa huoneenlämpötilassa 15-25 °C.

Laimentimet:
- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioneste
- laktatoitu Ringerin injektioneste
- 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektioneste

LIITE IV

TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN MUUTTAMISELLE

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt levetirasetaamia koskevista määräaikaisista turvallisuuskatsauksista (PSUR), PRAC:n tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Ottaen huomioon saatavilla olevat tiedot ei-kokeellisista väestöpohjaisista rekisteritutkimuksista, joissa on tuoreempaa tietoa levetirasetaamille raskauden aikana altistuneiden lasten neurologisten kehityshäiriöiden riskistä, PRAC päätteli, että levetirasetaamia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Arvioituaan PRAC:n suosituksen CHMP on samaa mieltä PRAC:n yleisistä päätelmistä ja suosituksen perusteista.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Levetirasetaamia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että levetirasetaamia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan (myyntilupien) muuttamista.