Ez a dokumentum a Keppra jóváhagyott kísérőirata, amelybe ki vannak emelve az előző eljárás óta a kísérőiratot érintő változások (EMEA/H/C/000277/WS2529/0200)

További információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján található: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keppra>

**I. MELLÉKLET**

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Keppra 250 mg filmtabletta

**2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

250 mg levetiracetámot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

**3. GYÓGYSZERFORMA**

Filmtabletta.

Kék, 13 mm-es, hosszúkás alakú, bemetszéssel ellátva, egyik oldalán „ucb” és „250” jelöléssel.

A tablettán lévő bemetszés csak a széttörés elősegítésére és a lenyelés megkönnyítésére szolgál, nem arra, hogy a készítményt egyenlő adagokra ossza.

**4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

**4.1 Terápiás javallatok**

A Keppra az újonnan diagnosztizált epilepsziában szenvedő, 16 éves kor feletti serdülők és felnőttek – másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő – parciális görcsrohamainak monoterápiában történő kezelésére javallt.

A Keppra kiegészítő kezelésként javallt:

* epilepsziában szenvedő felnőttek, serdülők, gyermekek és 1 hónapos kor feletti csecsemők – másodlagos generalizációval vagy anélkül fellépő – parciális görcsrohamainak kezelésére;
* juvenilis myoclonusos epilepsziában szenvedő felnőttek és 12 éves kor feletti gyermekek és serdülők myoclonusos görcsrohamainak kezelésére;
* idiopathiás generalizált epilepsziában szenvedő felnőttek és 12 éves kor feletti gyermekek és serdülők primer generalizált tónusos-clonusos görcsrohamainak kezelésére.

**4.2 Adagolás és alkalmazás**

Adagolás

*Parciális görcsrohamok*

Az ajánlott adagolás monoterápia (16 éves kor felett) és kiegészítő kezelés esetén megegyezik; az alábbiaknak megfelelően.

*Minden indikációra*

*Felnőttek (≥18 éves) és 50 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű (12 és betöltött 18. életév közötti korú) gyermekek és serdülők számára*

A kezdő terápiás dózis naponta 2 × 500 mg. Ez a dózis a kezelés első napjától kezdve alkalmazható.

A lehetséges mellékhatások enyhítésére, a kezelőorvos által végzett értékelés alapján a görcsrohamok csökkenésére alacsonyabb, napi 2× 250 mg-os kezdő dózis is adható, ami két hét múlva naponta 2× 500 mg-ra emelhető.

A terápiás válaszreakciótól és a tolerálhatóságtól függően a napi dózis 2 × 1500 mg-ig emelhető. A dózisok változtatása 2-4 hetente történhet, napi 2 × 250 mg-os vagy 2 × 500 mg-os emeléssel vagy csökkentéssel.

*50 kg-nál kisebb testtömegű (12 és betöltött 18. életév közötti korú) gyermekek és serdülők és 1 hónaposnál idősebb gyermekek számára*

Az orvosnak a testtömeg, az életkor és a dózis szerint a legmegfelelőbb gyógyszerformát, kiszerelést és hatáserősséget kell felírnia. A dózis testtömegen alapuló módosításával kapcsolatban olvassa el a *Gyermekek és serdülők* pontot.

A kezelés leállítása

Amennyiben a levetiracetám alkalmazását meg kell szakítani, ajánlatos a gyógyszer adását fokozatosan abbahagyni (*például* felnőtteknél és 50 kg feletti testtömegű serdülőknél: 2-4 hetente napi 2 × 500 mg‑os dóziscsökkentéssel; 6 hónaposnál idősebb csecsemőknél, gyermekeknél és az 50 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél: a dózis csökkentése nem lépheti túl a napi 2 × 10 mg/ttkg‑ot kéthetente: csecsemőknél [6 hónaposnál fiatalabbaknál]: a dózis csökkentése nem haladhatja meg a kéthetente napi 2 × 7 mg/ttkg ütemet).

Különleges betegcsoportok

*Idősek (65 éves és idősebb kor)*

Csak a vesekárosodásban szenvedő idős betegek kezelése során szükséges a terápia módosítása (lásd alább, a „Vesekárosodás” című bekezdést).

*Vesekárosodás*

A napi dózist egyénenként kell megállapítani, a vesefunkció alapján.

Felnőttek esetében a dózist az alábbi táblázatnak megfelelően kell módosítani. E dózis táblázat használatához szükség van a kreatinin-clearance (CLcr) becsült értékének ismeretére, ml/perc egységben kifejezve. A CLcr (ml/perc) becslése felnőttek és 50 kg vagy ezt meghaladó testtömegű serdülők számára a következő képlet segítségével történik a szérum-kreatininszint (mg/dl) mért értéke alapján:

[140-életkor(évek)] × testtömeg (kg)

CLcr (ml/perc) = ------------------------------------------ (× 0,85 nőknél)

72 × szérum-kreatininszint (mg/dl)

Ezután a CLcr-értékét a testfelülethez (BSA – body surface area) kell igazítani az alábbiak szerint:



Az alkalmazott dózis módosítása károsodott vesefunkciójú, 50 kg-nál nagyobb testtömegű felnőtt és serdülő betegeknél:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Csoport | Kreatinin-clearance (ml/perc/1,73 m2) | Dózis és gyakoriság |
| Normális vesefunkció  Enyhe vesekárosodás  Közepesen súlyos vesekárosodás  Súlyos vesekárosodás  Végstádiumú vesebetegségben szenvedő, dialízis-kezelésben részesülő betegek (1) | ≥ 80  50-79  30-49  < 30  - | naponta 2 × 500-1500 mg  naponta 2 × 500-1000 mg  naponta 2 × 250-750 mg  naponta 2 × 250-500 mg  naponta 1 × 500-1000 mg (2) |

(1) A levetiracetám-kezelés első napján 750 mg-os telítő dózis ajánlott.

(2) A dialízist követően egy 250-500 mg-os kiegészítő dózis alkalmazása ajánlott.

Vesekárosodásban szenvedő gyermekeknél a levetiracetám dózisát a vesefunkció alapján módosítani kell, mivel a levetiracetám clearance-e a vesefunkció függvénye. Ez az ajánlás a vesekárosodásban szenvedő felnőtt betegekkel végzett vizsgálatokon alapszik.

A ml/perc/1,73 m2-ben mért CLcr fiatal serdülőknél, gyermekeknél és csecsemőknél a szérum-kreatininszint (mg/dl) meghatározásból számítható ki az alábbi képlet (Schwartz-képlet) segítségével.

Testmagasság (cm) × ks

CLcr (ml/perc/1,73 m2) = -------------------------------------

Szérum-kreatininszint (mg/dl)

ks= 0,45 az időre született csecsemőknél 1 éves korig; ks= 0,55 a 13 évesnél fiatalabb gyermekeknél és a serdülő lányoknál; ks= 0,7 a fiú serdülőknél

Az alkalmazott dózis módosítása károsodott vesefunkciójú csecsemőknél, gyermekeknél és 50 kg alatti testtömegű serdülő betegeknél:

| Csoport | Kreatinin-clearance (ml/perc/1,73 m2) | Dózis és gyakoriság (1) | |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 hónapos és a 6 hónapos kort még be nem töltött csecsemők | 6 - 23 hónap közötti korú csecsemők, gyermekek és 50 kg testtömeg alatti serdülők |
| Normális | ≥ 80 | naponta 2 × 7-21 mg/ttkg (0,07-0,21 ml/ttkg) | naponta 2 × 10-30 mg/ttkg  (0,10-0,30 ml/ttkg) |
| Enyhe | 50-79 | naponta 2 × 7-14 mg/ttkg  (0,07-0,14 ml/ttkg) | naponta 2 × 10-20 mg/ttkg  (0,10-0,20 ml/ttkg) |
| Közepes | 30-49 | naponta 2 × 3,5‑10,5 mg/ttkg (0,035‑0,105 ml/ttkg) | naponta 2 × 5-15 mg/ttkg  (0,05-0,15 ml/ttkg) |
| Súlyos | < 30 | naponta 2× 3,5-7 mg/ttkg  (0,035-0,07 ml/ttkg) | naponta 2 × 5-10 mg/ttkg  (0,05-0,10 ml/ttkg) |
| Végstádiumú vesebetegségben szenvedő, dialízis kezelésben részesülő betegek | -- | naponta 1 × 7-14 mg/ttkg  (0,07-0,14 ml/ttkg) (2) (4) | naponta 1 × 10-20 mg/ttkg  (0,10-0,20 ml/ttkg) (3) (5) |

(1) A Keppra belsőleges oldatot a 250 mg alatti dózisoknál kell alkalmazni, olyan dózisoknál, amelyek nem többszörösei a 250 mg-nak, amikor az ajánlott dózis nem biztosítható több tabletta bevételével, valamint olyan betegek esetében, akik nem képesek lenyelni a tablettákat.

(2) A levetiracetám-kezelés első napján 10,5 mg/ttkg (0,105 ml/ttkg) telítő dózis ajánlott.

(3) A levetiracetám-kezelés első napján 15 mg/ttkg (0,15 ml/ttkg) telítő dózis ajánlott.

(4) A dialízist követően egy 3,5-7 mg/ttkg-os (0,035-0,07 ml/ttkg) kiegészítő dózis alkalmazása ajánlott.

(5) A dialízist követően egy 5-10 mg/ttkg-os (0,05-0,10 ml/ttkg) kiegészítő dózis alkalmazása ajánlott.

*Májkárosodás*

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban nem szükséges a dózis módosítása. Súlyos májkárosodásban a kreatinin-clearance a valóságosnál enyhébbnek mutatja a vesekárosodás mértékét. Emiatt 60 ml/perc/1,73 m2 alatti kreatinin-clerance-értékek esetében a napi fenntartó dózis 50 %-os csökkentése ajánlott.

Gyermekek és serdülők

Az orvosnak az életkornak, a testtömegnek és a dózisnak legmegfelelőbb gyógyszerformát, kiszerelést és hatáserősséget kell felírnia.

A tabletta gyógyszerformát nem adaptálták csecsemőknél és 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél való alkalmazásra. Ebben a populációban a Keppra belsőleges oldat az ajánlott gyógyszerforma. A rendelkezésre álló tabletták hatáserőssége továbbá nem megfelelő a 25 kg‑nál kisebb testtömegű gyermekek kezdő terápiájára, olyan betegek számára, akik nem képesek lenyelni a tablettákat, valamint a 250 mg alatti dózisok alkalmazására. A fenti esetek mindegyikében a Keppra belsőleges oldatot kell alkalmazni.

*Monoterápia*

A monoterápiában alkalmazott Keppra-kezelés biztonságosságát és hatásosságát 16 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

*Újonnan diagnosztizált, másodlagos generalizációt mutató vagy nem mutató epilepsziában szenvedő, legalább 50 kg testtömegű serdülők (16 és betöltött 18. életév közötti korú), akiknél parciális görcsrohamok jelentkeznek.*

Kérjük, olvassa el a fenti, legalább 50 kg testtömegű *felnőttekre (≥18 évesek) és a 12 évesnél idősebb gyermekekre és serdülőkre (12 és betöltött 18. életév közötti korú) vonatkozó részt.*

*Kiegészítő kezelés 6-23 hónapos csecsemők, gyermekek (2 és betöltött 11. életév közötti korú) és 50 kg-nál kisebb testtömegű (12 és betöltött 18. életév közötti korú) gyermekek és serdülők számára*

Csecsemőknél és 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél a Keppra belsőleges oldat az ajánlott gyógyszerforma.

6 éves vagy annál idősebb gyermekeknél a Keppra belsőleges oldatot kell alkalmazni a 250 mg alatti dózisoknál, az olyan dózisoknál, amelyek nem többszörösei a 250 mg-nak, amikor az ajánlott dózis nem biztosítható több tabletta bevételével, valamint az olyan betegeknél, akik nem képesek lenyelni a tablettákat.

A legkisebb hatásos dózist kell alkalmazni minden indikációnál. 25 kg testtömegű gyermekek vagy serdülők esetén az ajánlott kezdő dózis naponta 2 × 250 mg, a maximális napi dózis pedig 2 × 750 mg.

A legalább 50 kg testtömegű gyermekek dózisa megegyezik a felnőttek dózisával minden javallat esetén.

Kérjük, olvassa el a fenti, legalább 50 kg testtömegű *felnőttekre (≥18 évesek) és a 12 évesnél idősebb gyermekekre és serdülőkre (12 és betöltött 18. életév közötti) vonatkozó részt* minden javallat esetén.

*Kiegészítő kezelés 1 hónapos életkornál idősebb, 6 hónaposnál fiatalabb csecsemők számára*

A számukra ajánlott gyógyszerforma a belsőleges oldat.

Az alkalmazás módja

A filmtablettát szájon át kell bevenni, és megfelelő mennyiségű folyadékkal lenyelni. A tabletta étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető. A szájon át történő alkalmazást követően előfordulhat, hogy a levetiracetám keserű íze érezhető. A napi dózist két, egyenlően elosztott dózisban kell bevenni.

**4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy más pirrolidon-származékkal, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

**4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél szükséges lehet a levetiracetám dózisának módosítása. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az alkalmazandó dózis megválasztása előtt ajánlatos a vesefunkció vizsgálata (lásd 4.2 pont).

Akut vesekárosodás

A levetiracetám alkalmazásához nagyon ritkán akut vesekárosodás társult, melynek megjelenési ideje néhány nap és néhány hónap közé esett.

Vérsejtszám

A levetiracetám alkalmazásával összefüggésben általában a kezelés kezdetekor, ritkán a vérsejtszámok csökkenését (neutropenia, agranulocytosis, leukopenia, thrombocytopenia és pancytopenia) írták le. Teljes vérképvizsgálat ajánlott azoknál a betegeknél, akik nagyfokú gyengeséget, lázat, visszatérő fertőzéseket vagy véralvadási zavarokat tapasztalnak (lásd 4.8 pont).

Öngyilkosság

Antiepileptikumokkal (többek között levetiracetámmal) kezelt betegeknél öngyilkosságot, öngyilkossági kísérletet, öngyilkossági gondolatokat és viselkedést jelentettek. Antiepileptikumok randomizált, placebokontrollos vizsgálatainak metaanalízise az öngyilkossági gondolatok és viselkedés kismértékben emelkedett kockázatát mutatta ki. Ezen kockázat mechanizmusa nem ismert.

Ennek következtében a betegeknél folyamatosan ellenőrizni kell a depressio és/vagy öngyilkossági gondolatok és viselkedés jeleit, és fontolóra kell venni a megfelelő kezelést. A betegek (és a betegek gondozóinak) figyelmét fel kell hívni arra, hogy kérjenek orvosi tanácsot, amennyiben a depressio és/vagy öngyilkossági gondolatok vagy viselkedés jelei lépnének fel.

Rendellenes és agresszív viselkedés

A levetiracetám pszichotikus tüneteket és viselkedési rendellenességeket okozhat, ideértve az ingerlékenységet és az agresszivitást. A levetiracetámmal kezelt betegeket monitorozni kell olyan pszichiátriai tünetek kialakulása tekintetében, amelyek fontos hangulati és/vagy személyiségváltozásra utalnak. Ha ilyen viselkedést észlel, fontolóra kell venni a kezelés módosítását vagy a fokozatos abbahagyását. Ha fontolóra veszi az abbahagyást, kérjük, olvassa el a 4.2 pontot.

A rohamok súlyosbodása

Mint más típusú epilepszia elleni gyógyszerek, a levetiracetám is növelheti ritkán a rohamok gyakoriságát vagy súlyosságát. Ezt a paradox hatást legtöbbször a levetiracetám alkalmazásának kezdetétől vagy a dózis növelésétől számított egy hónapon belül jelentették, és a gyógyszer abbahagyásával vagy a dózis csökkentésével visszafordítható volt. A betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy az epilepszia súlyosbodása esetén azonnal beszéljenek kezelőorvosukkal.

A feszültségfüggő nátriumcsatorna 8-as alfa-alegységének (SCN8A) mutációival rendelkező epilepsziás betegeknél például a hatásosság hiányáról vagy a rohamok súlyosbodásáról számoltak be.

Elektrokardiogram QT-intervallum megnyúlása

Ritka esetekben az EKG-n a QT-intervallum megnyúlását észlelték a forgalomba hozatalt követően előforduló mellékhatások jelentése során. A levetiracetámot óvatosan kell alkalmazni a QTc-intervallum megnyúlásában szenvedő betegek kezelésekor, a QTc-intervallumot befolyásoló gyógyszerekkel egyidejűleg kezelt betegeknél vagy azoknál a betegeknél, akiknél releváns, eleve meglévő szívbetegség vagy elektrolitzavar áll fenn.

Gyermekek

A tabletta gyógyszerforma nem megfelelő csecsemőknél és 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél történő alkalmazásra.

A gyermekekre vonatkozóan rendelkezésre álló adatok nem utalnak arra, hogy a készítmény befolyásolná a növekedést, illetve pubertást. Gyermekeknél a tanulásra, növekedésre, endokrin funkciókra, pubertásra és gyermekvállalásra gyakorolt hosszú távú hatások azonban továbbra is ismeretlenek.

Nátrium

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

**4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók**

Antiepileptikumok

Felnőttekkel végzett klinikai vizsgálatokból származó premarketing adatok szerint a levetiracetám nem befolyásolja a vizsgált egyéb antiepileptikumok (fenitoin, karbamazepin, valproinsav, fenobarbitál, lamotrigin, gabapentin és primidon) szérumkoncentrációját, továbbá ezek a gyógyszerek sem befolyásolják a levetiracetám farmakokinetikáját.

A felnőttekhez hasonlóan a 60 mg/ttkg/nap dózisszintig terjedő levetiracetám-dózisokkal kezelt gyermekeknél sem találtak a gyógyszerkészítmények közötti, klinikailag szignifikáns kölcsönhatásokra utaló bizonyítékot.

Epilepsziában szenvedő (4és betöltött 18. életév közötti korú) gyermekeknél és serdülőknél észlelt farmakokinetikai kölcsönhatások retrospektív elemzése megerősítette, hogy a szájon át adott levetiracetámmal végzett kiegészítő kezelés nem befolyásolja az egyidejűleg adott karbamazepin és valproát egyensúlyi szérumkoncentrációit. Az adatok azonban arra utalnak, hogy az enzimindukciót okozó antiepileptikumokat szedő gyermekeknél 20%-kal magasabb a levetiracetám clearance-e. A dózis módosítása nem szükséges.

Probenecid

A renalis tubularis szekréciót gátló probenecid (napi 4 × 500 mg-os dózisban) csökkenti a levetiracetám elsődleges metabolitjának renalis clearance-ét, magáét a levetiracetámét azonban nem befolyásolja. Mindazonáltal az említett metabolit koncentrációja alacsony marad.

Metotrexát

Levetiracetám és metotrexát egyidejű alkalmazásakor a metotrexát clearance-ének csökkenését jelentették, aminek következtében a potenciálisan toxikus szintekig emelkedett/tartósan magas metotrexát-koncentrációt mértek a vérben. A vér metotrexát- és levetiracetám-szintjét gondosan monitorozni kell azoknál a betegeknél, akiket ezzel a két gyógyszerrel egyidejűleg kezelnek.

Orális fogamzásgátlók és egyéb farmakokinetikai interakciók

A levetiracetám napi 1000 mg-os dózisban alkalmazva nem befolyásolta az orális fogamzásgátlók (etinilösztradiol és levonorgesztrel) farmakokinetikáját; az endokrin paraméterekben (luteinizáló hormon és progeszteron) sem volt változás. A napi 2000 mg dózisú levetiracetám nem befolyásolta a digoxin és a warfarin farmakokinetikáját; nem változtatta meg a prothrombin-időt sem. Digoxinnal, orális fogamzásgátlókkal, illetve warfarinnal együtt történő alkalmazása nem befolyásolta a levetiracetám farmakokinetikáját.

Hashajtók

Izolált esetekben a levetiracetám csökkent hatásosságáról számoltak be, amikor az ozmotikusan ható makrogol hashajtót egyidejűleg alkalmazták szájon át adott levetiracetámmal. Ezért a makrogolt nem szabad szájon át alkalmazni a levetiracetám bevétele előtt, illetve után egy órán belül.

Ételek és alkohol

Az étkezés nem befolyásolta a levetiracetám felszívódását, annak sebességét azonban enyhén csökkentette.

A levetiracetám és az alkohol kölcsönhatására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

**4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőket szakorvosi tanácsadásban kell részesíteni. A levetiracetám-kezelés szükségességét felül kell vizsgálni, ha egy nő terhességet tervez. Mint minden antiepileptikus gyógyszer esetében, a levetiracetám alkalmazásának hirtelen megszakítása is kerülendő, mert ez áttöréses rohamokat eredményezhet, melyek mind az anyára, mind a születendő gyermekre nézve súlyos következményekkel járhatnak. Amikor csak lehetséges, a monoterápiát kell előnyben részesíteni, mivel az egyidejűleg több antiepileptikummal végzett kezelés, az adott antiepileptikumoktól függően, a veleszületett malformációk magasabb kockázatával járhat a monoterápiához képest.

Terhesség

A forgalomba hozatalt követően gyűjtött nagy mennyiségű adat levetiracetám monoterápiában részesülő terhes nőkről (több mint 1800, amelyek közül több mint 1500-nál az expozíció az 1. trimeszter során következett be) nem utal a jelentős veleszületett malformációk kockázatának növekedésére. Csak korlátozott mennyiségű bizonyíték áll rendelkezésre az intrauterin Keppra-monoterápiának kitett gyermekek idegrendszeri fejlődéséről. Ugyanakkor, a jelenlegi (körülbelül 100 gyermek bevonásával végzett) epidemiológiai vizsgálatok nem utalnak az idegrendszer fejlődési zavarainak vagy késedelmes fejlődésének megnövekedett kockázatára.

A levetiracetám terhesség alatt akkor alkalmazható, ha alapos értékelést követően megállapították, hogy klinikailag indokolt. Ebben az esetben a legalacsonyabb hatásos dózis ajánlott.

A terhesség alatti élettani változások hatással lehetnek a levetiracetám koncentrációjára. A terhesség ideje alatt a levetiracetám plazmakoncentrációinak csökkenését figyelték meg. Ez a csökkenés a harmadik trimeszterben kifejezettebb (a terhesség előtti kiindulási koncentráció maximum 60%-a). Biztosítani kell a levetiracetámmal kezelt terhes nők megfelelő klinikai kezelését.

Szoptatás

A levetiracetám kiválasztódik az anyatejbe. Emiatt a szoptatás nem ajánlott.

Ha azonban a szoptatás ideje alatt levetiracetám-kezelésre van szükség, a szoptatás fontosságának figyelembe vételével mérlegelni kell a kezelés előny/kockázat arányát, .

Termékenység

Állatkísérletekben nem figyeltek meg termékenységre gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont). Klinikai adatok nem állnak rendelkezésre, humán vonatkozásban a lehetséges kockázat nem ismert.

* 1. **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A levetiracetám kismértékben vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az egyéni érzékenységben fennálló esetleges különbségek miatt egyes betegek, főként a terápia kezdetén vagy a dózis emelését követően álmosságot vagy egyéb központi idegrendszeri tüneteket észlelhetnek. Emiatt ajánlatos az óvatosság olyan esetekben, amikor a betegeknek gyakorlottságot igénylő feladatokat kell teljesíteniük, például gépjárművezetéskor vagy gépek kezelésekor. A betegek lehetőleg ne vezessenek gépjárművet, illetve ne kezeljenek gépeket mindaddig, amíg be nem bizonyosodik, hogy a kezelés nem befolyásolja az ilyen tevékenységek végzéséhez szükséges képességeiket.

**4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a nasopharyngitis, a somnolentia, a fejfájás, a fáradtság és a szédülés voltak. Az alábbiakban ismertetett mellékhatásprofil valamennyi vizsgált indikációban végzett, placebokontrollos klinikai vizsgálatok összesített elemzésén alapszik, melyekben összesen 3416 beteget kezeltek levetiracetámmal. Ezeket az adatokat a levetiracetámmal végzett hasonló, nyílt, kiterjesztéses vizsgálatok, valamint a forgalomba hozatal utáni tapasztalatok egészítik ki. A levetiracetám biztonságossági profilja általában hasonló volt a különböző korcsoportok (felnőttek, valamint gyermekek és serdülők) és a jóváhagyott epilepszia javallatok esetében.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Felnőttekkel, serdülőkkel, gyermekekkel és 1 hónaposnál idősebb csecsemőkkel végzett klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatal utáni tapasztalatok alapján bejelentett mellékhatások listáját az alábbi táblázat ismerteti, szervrendszerek és előfordulási gyakoriság szerinti csoportosításban. A mellékhatások felsorolása csökkenő súlyossági sorrendben történik, és az előfordulási gyakoriságuk meghatározása a következő: nagyon gyakori (≥1/10); gyakori (≥1/100 ‑<1/10); nem gyakori (≥1/1000 ‑<1/100); ritka (≥1/10 000 ‑<1/1000) és nagyon ritka (<1/10 000).

| Szervrendszerenkénti  csoportosítás  MedDRA szerint | | Gyakorisági kategória | | | | | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Nagyon gyakori | | | Gyakori | | Nem gyakori | | Ritka | | Nagyon ritka | |
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések | Nasopharyngitis | | |  | |  | | Fertőzés | |  | |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek |  | | |  | | Thrombocytopenia, leukopenia | | Pancytopenia, neutropenia, agranulocytosis | |  | |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek |  | | |  | |  | | Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS) (1),  túlérzékenység  (beleértve az angiooedemát és az anaphylaxiát is) | |  | |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek |  | | | Anorexia | | Testtömeg-csökkenés, testtömeg-növekedés | | Hyponatraemia | |  | |
| Pszichiátriai kórképek |  | | | Depressio, ellenséges magatartás/ agresszivitás, szorongás,  insomnia, idegesség/ingerlékenység | | Öngyilkossági kísérlet, öngyilkossági gondolatok,pszichotikus zavar, szokatlan viselkedés, hallucináció, düh, zavartság,  pánikroham, érzelmi labilitás/hangulat-ingadozások, izgatottság | | Befejezett öngyilkosság, személyiségzavar, gondolkodási zavarok, delirium | | Obszesszív-kompulzív zavar(2) | |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek | Somnolentia, fejfájás | | | Convulsio, egyensúlyzavar, szédülés, letargia, tremor | | Amnesia, memóriazavar, koordinációs zavar /ataxia, paraesthesia, figyelemzavar | | Choreoathetosis, dyskinesia, hyperkinesia, járászavar, encephalopathia,  rohamok súlyosbodása,  neuroleptikus malignus szindróma(3) | |  | |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek |  | | |  | | Diplopia, homályos látás | |  | |  | |
| A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei |  | | | Vertigo | |  | |  | |  | |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek |  | | |  | |  | | Az elektrokardiogramon a QT-intervallum megnyúlása | |  | |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek |  | | | Köhögés | |  | |  | |  | |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek |  | | | Hasi fájdalom, diarrhoea, dyspepsia, hányás, nausea | |  | | Pancreatitis | |  | |
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek |  | | |  | | A májfunkciós vizsgálatok kóros eredménye | | Májelégtelenség, hepatitis | |  | |
|  |  | | |  | |  | |  | |  | |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei |  | | | Bőrkiütés | | Alopecia, ekcéma, pruritus | | Toxicus epidermalis necrolysis, Stevens–Johnson-szindróma, erythema multiforme | |  | |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei |  | | |  | | Izomgyengeség, myalgia | | Rhabdomyolysis és a szérum kreatinfoszfokináz-szint emelkedése(3) | |  | |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek | | |  | |  | |  | | Akut vesekárosodás | |  |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók |  | | | Asthenia/  fáradtság | |  | |  | |  | |
| Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények |  | | |  | | Sérülés | |  | |  | |

(1) Lásd az Egyes mellékhatások leírását.

(2) A forgalomba hozatalt követő felügyelet során nagyon ritka esetekben megfigyelték obszesszív-kompulzív zavarok (OCD) kialakulását olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében OCD vagy pszichiátriai betegség szerepelt.

(3) A gyakoriság jelentősen magasabb a japán betegeknél, mint a nem japán betegeknél.

Egyes mellékhatások leírása

*Többszervi túlérzékenységi reakciók*

Ritkán többszervi túlérzékenységi reakciókról (más néven eozinofíliás és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció, DRESS) számoltak be levetiracetámmal kezelt betegeknél. A klinikai manifesztációk a kezelés megkezdése után 2–8 héttel alakulhatnak ki. Ezek a reakciók változóan fejeződnek ki, de jellemzően lázzal, bőrkiütéssel, arcödémával, nyirokcsomó-gyulladással, hematológiai eltérésekkel járnak, illetve járhatnak különböző szervrendszerek, főként a máj érintettségével. Többszervi túlérzékenységi reakció gyanúja esetén a levetiracetám alkalmazását abba kell hagyni.

Nagyobb az anorexia kockázata, ha a levetiracetámot topiramáttal együtt adják.

Több alopeciás esetben gyógyulást tapasztaltak a levetiracetám alkalmazásának abbahagyásakor.

Egyes pancytopeniás esetekben csontvelő-szuppressziót észleltek.

Encephalopathiás esetek általában a kezelés elején fordultak elő (néhány naptól néhány hónapig) és a kezelés abbahagyása után reverzibilisek voltak.

Gyermekek és serdülők

Összesen 190, 1 hónapos és 4 éves kor közötti beteget kezeltek levetiracetámmal a placebokontrollos és nyílt, kiterjesztéses vizsgálatokban. Közülük 60 beteg placebokontrollos vizsgálatokban részesült levetiracetám‑kezelésben. A 4-16 éves korúak esetében összesen 645 beteget kezeltek levetiracetámmal a placebokontrollos és nyílt, kiterjesztéses vizsgálatokban. Közülük 233 beteg placebokontrollos vizsgálatokban részesült levetiracetám‑kezelésben. A fenti adatokat mindkét említett gyermekgyógyászati korcsoportban kiegészítik a levetiracetám forgalomba hozatal utáni alkalmazásával nyert tapasztalatok.

Végeztek továbbá egy, a forgalomba hozatalt követő gyógyszerbiztonsági vizsgálatot is 101, 12 hónaposnál fiatalabb csecsemő bevonásával. Az epilepsziában szenvedő, 12 hónaposnál fiatalabb csecsemők esetében nem állapítottak meg új gyógyszerbiztonsági aggályt a levetiracetám alkalmazásával kapcsolatban.

A levetiracetám mellékhatásprofilja általában hasonló volt a különböző korcsoportok (felnőttek, valamint gyermekek és serdülők) és a jóváhagyott epilepszia javallatok esetében. A gyermekeknél és serdülőknél végzett placebokontrollos klinikai vizsgálatokban nyert gyógyszerbiztonságossági eredmények összhangban voltak a levetiracetám felnőtteknél tapasztalt biztonságossági profiljával, a viselkedési és a pszichiátriai mellékhatások kivételével, amelyek gyermekeknél gyakoribbak voltak, mint felnőtteknél. A 4-16 éves gyermekeknél és serdülőknél a hányás (nagyon gyakori, 11,2%), az izgatottság (gyakori, 3,4%), a hangulatingadozások (gyakori, 2,1%), az érzelmi labilitás (gyakori, 1,7%), az agresszivitás (gyakori, 8,2%), a szokatlan viselkedés (gyakori, 5,6%) és a letargia (gyakori, 3,9%) gyakrabban fordult elő, mint a többi korcsoportban vagy az összesített biztonságossági profilban. Az 1 hónapos és 4 éves kor közötti csecsemők és gyermekek esetében az ingerlékenységet (nagyon gyakori, 11,7%) és a koordinációs zavart (gyakori, 3,3%) gyakrabban jelentették, mint a többi korcsoportban vagy az összesített biztonságossági profilban.

Egy kettős vak, placebokontrollos, non-inferioritás igazolására tervezett, gyermekgyógyászati biztonságossági vizsgálatban a levetiracetám kognitív és neuropszichológiai hatását elemezték 4-16 éves, parciális görcsrohamokban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél. Azt állapították meg, hogy a levetiracetám nem különbözött („nem rosszabb, mint” – non-inferior) a placebótól a Leiter-R-féle figyelem és memória, összetett memóriavizsgálat (Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite) kiindulási pontszámaihoz képest mért változás alapján, a protokoll szerinti betegcsoportban. A viselkedési és emocionális funkcióhoz kapcsolódó eredmények romlást jeleztek a levetiracetám‑kezelés alatt álló betegeknél az agresszív viselkedés terén, amelyet validált ellenőrző listával (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist) végzett, szabványos és szisztematikus méréssel mutattak ki. Azoknál a betegeknél azonban, akik a levetiracetámot a hosszú távú, nyílt, követéses vizsgálatban is tovább szedték, általában nem tapasztaltak állapotromlást a viselkedési és emocionális funkció terén, nevezetesen, az agresszív viselkedéssel kapcsolatos mérési eredmények nem romlottak a kiindulási eredményekhez képest.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

**4.9 Túladagolás**

Tünetek

A Keppra túladagolási eseteiben somnolentia, agitatio, agresszivitás, tudatzavar, légzésdepressio és coma fordult elő.

A túladagolás kezelése

Akut túladagoláskor gyomormosás vagy hánytatás végezhető. A levetiracetámnak nincs specifikus antidotuma. A túladagolás kezelése tüneti jellegű, sor kerülhet hemodialízisre is. A művese extrakciós hatékonysága 60%-os a levetiracetám és 74%-os az elsődleges metabolit esetében.

**5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

**5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: antiepileptikumok, egyéb antiepileptikumok, ATC kód: N03AX14

A hatóanyag, a levetiracetám egy pirrolidon-származék (az α-etil-2-oxo-1-pirrolidin-acetamid S‑enantiomerje), kémiai szempontból nem áll rokonságban egyetlen jelenleg forgalomban lévő antiepileptikum hatóanyagával sem.

Hatásmechanizmus

A levetiracetám hatásmechanizmusa még nem teljesen tisztázott. Az *in vitro* és az *in vivo* vizsgálatok arra utalnak, hogy a levetiracetám nem változtatja meg az alapvető sejtfunkciókat és a normális neurotranszmissziót.

*In vitro* vizsgálatok szerint a levetiracetám oly módon hat az intraneuronális Ca2+-szintekre, hogy részlegesen gátolja az N-típusú Ca2+-áramokat, valamint csökkenti a Ca2+-felszabadulást az intraneuronális raktárakból. Emellett részlegesen gátolja a GABA és a glicin által szabályozott áramokban a cink és a β-karbolinok indukálta csökkenést. *In vitro* vizsgálatokban kimutatták továbbá, hogy rágcsálók agyszövetében a levetiracetám egy specifikus helyhez kötődik. Ez a kötőhely a synapticus vesicularis protein 2A, amely ismereteink szerint szerepet játszik a vesicula fúzióban és a neurotranszmitter exocitózisban. A levetiracetámnak és analógjainak a synapticus vesicularis protein 2A-hoz történő kötődési affinitási sorrendje korrelációt mutat az epilepszia egér audiogén modelljében tapasztalható görcsgátló hatékonyságukkal. E megfigyelés alapján úgy tűnik, hogy a levetiracetám és a synapticus vesicularis protein 2A közötti kölcsönhatás szerepet játszik a gyógyszer antiepileptikus hatásmechanizmusában.

Farmakodinámiás hatások

Állatkísérletes modelleken a levetiracetám a parciális és elsődlegesen generalizált görcsrohamok széles tartományában gátolja meg a görcsök fellépését anélkül, hogy prokonvulzív hatást fejtene ki. Elsődleges metabolitja inaktív. Embernél az epilepszia parciális és generalizált formáiban egyaránt (epileptiform kisüléseknél, illetve fotoparoxizmális válaszreakcióban) igazolódott a levetiracetám farmakológiai profilja alapján várható széles hatásspektrum.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

*Kiegészítő kezelés epilepsziában szenvedő felnőttek, serdülők gyermekek és 1 hónaposnál idősebb csecsemők- másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő – parciális görcsrohamainak kezelésére*

Felnőtteknél a napi 1000 mg-os, 2000 mg-os illetve 3000 mg-os, két egyenlő részre elosztott dózisban alkalmazott levetiracetám hatásosságát 3, kettős vak, placebokontrollos, legfeljebb 18 hetes kezelési időtartamú vizsgálatban igazolták. Egy összesített adatokon végzett elemzés szerint azon betegek százalékos aránya, akiknél az alapértékhez képest 50%-kal vagy nagyobb mértékben csökkent a parciális görcsrohamok hetenkénti gyakorisága stabil dózis mellett (12/14 hétig) 27,7%, 31,6% illetve 41,3% volt a sorrendben 1000, 2000 illetve 3000 mg levetiracetámmal kezelt betegeknél, a placebót kapó betegek esetében pedig ez az érték 12,6% volt.

Gyermekek és serdülők

Gyermekeknél és serdülőknél (4-16 éves) a levetiracetám hatásosságát egy kettős vak, placebokontrollos, 14 hetes terápiás időtartamú vizsgálatban igazolták, amelybe 198 beteget vontak be. Ebben a vizsgálatban a betegek napi 60 mg/ttkg-os fix dózisban kapták a levetiracetámot (napi kétszeri adagolásban).

A levetiracetámmal kezelt betegek 44,6%-ánál, míg a placebót kapó betegek 19,6%-ánál csökkent a kiindulási értékhez képest legalább 50%-kal a parciális görcsrohamok hetenkénti gyakorisága. A tovább folytatott, hosszan tartó kezelés mellett a betegek 11,4%-a legalább 6 hónapig, 7,2%-uk pedig legalább 1 évig rohammentes volt.

Gyermekeknél (1 hónapos és 4 évesnél fiatalabb) a levetiracetám hatásosságát egy kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban értékelték, amelybe 116 beteget vontak be, akiket 5 napig kezeltek. Ebben a vizsgálatban a betegeknek naponta 20 mg/ttkg, 25 mg/ttkg, 40 mg/ttkg vagy 50 mg/ttkg belsőleges oldatot írtak fel a kor szerinti titrációs sémának megfelelően. A vizsgálatban a 20 mg/ttkg/nap dózist 40 mg/ttkg/nap dózisra emelték, 1 hónapostól a 6 hónapos kor betöltéséig csecsemőknél, illetve 25 mg/ttkg/nap dózisról 50 mg/ttkg/nap dózisra a 6 hónaposnál idősebb csecsemők és 4 évesnél fiatalabb gyermekek esetén. A teljes napi dózist napi kétszeri dózisra osztva kapták.

A hatásosság elsődleges fokmérője a válaszarány volt (a betegek azon százaléka, akiknél a kiinduláshoz képest 50%‑nál nagyobb arányban csökkent a napi átlagos parciális görcsrohamok előfordulási gyakorisága), amit egy 48 órás video-EEG‑t használó „vak”, központi leolvasó értékelt. A hatásossági analízisbe 109, olyan beteget vontak be, akik mind a vizsgálat megkezdésekor, mind az értékelési periódusok alatt legalább 24 órán keresztüli video-EEG megfigyelés alatt álltak. A levetiracetámmal kezelt betegek 43,6%-a, illetve a placebót szedők 19,6%-a volt kezelésre reagálónak tekinthető. Az eredmények minden korcsoportban konzisztensek. Folyamatos, hosszú távú kezelés mellett a betegek 8,6%-a volt legalább 6 hónapig és 7,8%-uk volt legalább 1 évig rohammentes.

35, parciális görcsrohamokban szenvedő, 1 évesnél fiatalabb csecsemőt kezeltek placebokontrollos klinikai vizsgálatokban, akik közül csak 13 volt 6 hónaposnál fiatalabb,

*Monoterápia újonnan diagnosztizált epilepsziában szenvedő, 16 éves kor feletti betegek – másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő – parciális görcsrohamainak kezelésére*

A monoterápiában alkalmazott levetiracetám hatásosságát egy kettős vak, párhuzamos csoportú, szabályozott hatóanyag-leadású (CR – controlled release) karbamazepinnel történő „non-inferiority” összehasonlításban állapították meg, 576 újonnan vagy nemrégiben diagnosztizált epilepsziában szenvedő 16 éves vagy idősebb betegnél. Valamennyi beteg vagy nem-provokált parciális görcsrohamokban vagy csak generalizált tónusos-klónusos görcsrohamokban szenvedett. A betegeket napi 400 – 1200 mg karbamazepin CR-re vagy 1000 – 3000 mg levetiracetámra randomizálták, a kezelés időtartama pedig - a válaszreakciótól függően - legfeljebb 121 hét volt.

Hathónapos rohammentességet értek el a levetiracetámmal kezelt betegek 73,0%-a és a karbamazepin CR-rel kezelt betegek 72,8%-a esetében, a korrigált abszolút különbség a kezelések között 0,2% volt (95%-os CI: –7,8 8,2). A betegek több mint a fele maradt rohammentes 12 hónapon keresztül (56% a levetiracetámmal, illetve 58,5% a karbamazepin CR-rel kezelt betegek esetében).

Egy, a klinikai gyakorlatot tükröző vizsgálatban az egyidejűleg adott egyéb antiepileptikumo(ka)t el lehetett vonni korlátozott számú, a kiegészítő levetiracetám-kezelésre reagáló beteg esetében (69 felnőtt beteg közül 36-nál).

*Kiegészítő kezelés juvenilis myoclonusos epilepsziában szenvedő felnőttek és 12 éves kor feletti gyermekek és serdülők myoclonusos görcsrohamainak kezelésére*

A levetiracetám hatásosságát egy kettős vak, placebokontrollos, 16 hetes vizsgálatban igazolták, 12 éves vagy idősebb, különböző szindrómák formájában fellépő myoclonusos görcsrohamokkal járó idiopathiás generalizált epilepsziában szenvedő betegeknél. A betegek többsége juvenilis myoclonusos epilepsziában szenvedett.

Ebben a vizsgálatban a levetiracetám dózisa napi 3000 mg volt, 2 egyenlő részre elosztva.

A levetiracetámmal kezelt betegek 58,3%-ánál, illetve a placebót kapó betegek 23,3%-ánál csökkent hetenként legalább 50%-kal azon napok száma, amelyeken myoclonusos görcsrohamok léptek fel. A tovább folytatott, hosszan tartó kezelés mellett a betegek 28,6%-a legalább 6 hónapig, 21,0%-uk pedig legalább 1 évig volt myoclonusos görcsrohamoktól mentes.

*Kiegészítő kezelés idiopathiás generalizált epilepsziában szenvedő felnőttek és 12 éves kor feletti gyermekek és serdülők primer generalizált tónusos-clonusos görcsrohamainak kezelésére*

A levetiracetám hatásosságát állapították meg egy olyan kettős vak, placebokontrollos, 24-hetes vizsgálatban, amelybe különböző szindrómák (juvenilis myoclonusos epilepszia, juvenilis absence epilepszia, gyermekkori absence epilepszia, illetve ébredési grand mal görcsrohamokkal járó epilepszia) formájában fellépő primer generalizált tónusos-clonusos (PGTC) görcsrohamokkal járó idiopathiás generalizált epilepsziában szenvedő felnőtteket, serdülőket és – korlátozott számban – gyermekeket vontak be. Ebben a vizsgálatban a levetiracetám dózisa felnőtteknél és serdülőknél napi 3000 mg, gyermekeknél pedig napi 60 mg/ttkg volt, 2 egyenlő részre elosztva.

A levetiracetámmal kezelt betegek 72,2%-ánál, illetve a placebót kapók 45,2%-ánál csökkent legalább 50%-kal a PGTC görcsrohamok hetenkénti gyakorisága. A tovább folytatott, hosszan tartó kezelés mellett a betegek 47,4%-a legalább 6 hónapig, 31,5%-uk pedig legalább 1 évig mentes volt a tónusos-clonusos görcsrohamoktól.

**5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A levetiracetám igen jól oldódó és permeábilis vegyület. Farmakokinetikai profilja lineáris, alacsony egyénen belüli és egyének közötti variabilitással. Ismételt alkalmazás esetén nem változik a gyógyszer clearance-e. A kinetikai mutatók nemre, rasszra és a cirkadián ritmusra vonatkozóan sem mutatnak lényeges különbséget. A Keppra farmakokinetikai jellemzői hasonlóak egészséges önkéntesek és epilepsziában szenvedő betegek esetében.

A gyógyszer teljes és lineáris felszívódása következtében a plazmaszintek előre megjósolhatók a levetiracetám mg/testtömegkg-ban kifejezett oralis dózisa alapján. Emiatt nincs szükség a levetiracetám plazmaszintjének monitorozására.

Szignifikáns korrelációt mutattak ki a nyálban és a plazmában mérhető koncentrációk között felnőtteknél és gyermekeknél (a nyál/plazma koncentráció aránya 1 és 1,7 között változott a tabletta esetében, valamint az adagolás után 4 órával a belsőleges oldat esetében).

Felnőttek és serdülők

Felszívódás

Orális alkalmazást követően a levetiracetám gyorsan felszívódik. Abszolút biológiai felhasznál-hatósága (bioavailability) közel 100%.

A plazma csúcskoncentrációt (Cmax) az adagolást követően 1,3 óra múlva éri el. Az egyensúlyi (steady-state) állapot napi kétszeri adagolás esetében 2 nap múlva áll be.

A plazma csúcskoncentráció (Cmax) értéke egyetlen 1000 mg-os dózis alkalmazását követően 31, napi 2 × 1000 mg-os ismételt adagolás esetén pedig 43 μg/ml.

A felszívódás mértékét sem az alkalmazott dózis, sem a táplálék nem befolyásolja.

Eloszlás

Ember esetében nem állnak rendelkezésre a gyógyszer szöveti eloszlására vonatkozó adatok.

Sem a levetiracetám, sem elsődleges metabolitja nem kötődik jelentős mértékben a plazmafehérjékhez (< 10%). A levetiracetám eloszlási térfogata körülbelül 0,5-0,7 l/ttkg, tehát a test teljes víztérfogatához igen közeli érték.

Biotranszformáció

Az emberi szervezetben a levetiracetám metabolizmusa nem jelentős mértékű. A metabolizmus legfőbb (a dózis 24%-át érintő) útja az acetamid csoport enzimatikus hidrolízise. Az elsődleges metabolit, az ucb L057 képződésében nem játszanak szerepet a máj citokróm P450 izoenzimjei. Az acetamid csoport hidrolízise számos szövetben mérhető, többek között a vérsejtekben is. Az ucb L057 metabolit farmakológiailag inaktív.

Két jelentéktelen metabolitot is azonosítottak. Egyikük (a dózis 1,6%-a) a pirrolidon gyűrű hidroxilációja, másikuk (a dózis 0,9%-a) pedig a pirrolidon gyűrű megnyílása révén keletkezik. Egyéb, eddig még nem azonosított komponensek csak a dózis 0,6%-át teszik ki.

Sem a levetiracetám, sem elsődleges metabolitja esetében nem bizonyították *in vivo* körülmények között az enantiomerek egymásba történő kölcsönös átalakulását.

*In vitro* a levetiracetám és elsődleges metabolitja nem gátolta a főbb humán citokróm P450 izoenzimek (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 és 1A2), a glükuronil transzferáz (UGT1A1 és UGT1A6) és az epoxid-hidroxiláz aktivitását. Ezen kívül *in vitro* a levetiracetám nem befolyásolja a valproinsav glükuronidációját sem.

Emberi májsejt-tenyészetben a levetiracetámnak alig vagy egyáltalán nincs hatása a CYP1A2-re, a SULT1E1-re, illetve az UGT1A1-re. A levetiracetám a CYP2B6 és a CYP3A4 enyhe indukcióját okozta. Az orális fogamzásgátlókra, a digoxinra és a warfarinra vonatkozó in vitro adatok és in vivo interakciós adatok arra utalnak, hogy nem várható jelentős enzimindukció in vivo. Emiatt valószínűtlen, hogy a Keppra interakcióba lépne más gyógyszerekkel, illetve fordítva.

Elimináció

Felezési ideje a plazmában 7 ± 1 óra, és ez nem változik sem a dózis, sem az alkalmazás módja, sem pedig az ismételt adagolás függvényében. Az átlagos teljes test clearance 0,96 ml/perc/ttkg volt.

A kiválasztás döntően a vizelettel történik, ami átlagosan a dózis 95%-át jelenti (körülbelül a dózis 93%-a ürül 48 órán belül). A széklettel csak a dózis 0,3%-a választódik ki.

Ismételt adagolás esetén a vizelettel történő kumulatív kiválasztódás során a levetiracetám 66%-a, illetve az elsődleges metabolit 24%-a ürül ki az első 48 óra alatt.

A levetiracetám és az ucb L057 renalis clearance-értéke 0,6, illetve 4,2 ml/perc/ttkg, ami arra utal, hogy a levetiracetám glomerularis filtrációval, majd ezt követő tubularis reabszorpcióval ürül, és hogy az elsődleges metabolit kiválasztásában a glomerularis filtráció mellett az aktív tubularis szekréció is szerepet játszik. A levetiracetám kiválasztása korrelációt mutat a kreatinin-clearance-szel.

Idősek

Idős betegeknél a felezési idő körülbelül 40%-kal megnő (10-11 órára). Ennek oka a vesefunkció romlása ebben a betegcsoportban (lásd a 4.2 pont).

Vesekárosodás

Mind a levetiracetám, mind elsődleges metabolitjának teljes test clearance-e korrelációt mutat a kreatinin‑clearance-szel. Ajánlatos tehát a Keppra napi fenntartó dózisát közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban a kreatinin‑clearance alapján módosítani (lásd a 4.2 pont).

Anuriás, a veseelégtelenség végstádiumában lévő felnőtt betegeknél a felezési idő körülbelül 25, illetve 3,1 óra volt a dialízisek közötti, illetve a dialízisek alatti periódusokban.

A levetiracetám frakcionált eltávolítása egy normál, 4 órás dialízis időszak alatt 51% volt.

Májkárosodás

Enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban nem észleltek lényeges változást a levetiracetám clearance-ben. A legtöbb, súlyos májkárosodásban szenvedő betegnél a levetiracetám‑clearance több mint 50%-kal csökkent az egyidejűleg fennálló vesekárosodás következtében (lásd a 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők

*Gyermekek (4-12 évesek)*

Egyszeri orális (20 mg/ttkg) levetiracetám-dózis (6-12 éves) epilepsziás gyermekeknek való adását követően a felezési idő 6 óra volt. A teljes test clearance körülbelül 30%-kal volt magasabb, mint felnőtt epilepsziás betegek esetében.

Ismétlődő oralis adagolást (20-60 mg/ttkg/nap) követően (4-12 éves) epilepsziás gyermekeknél a levetiracetám gyorsan felszívódott. A plazma csúcskoncentrációt 0,5-1,0 órával az adagolást követően mérték. A plazma csúcskoncentrációk és a görbe alatti terület esetében lineáris és a dózissal arányos növekedést figyeltek meg. Az eliminációs felezési idő körülbelül 5 óra volt. A látszólagos teljes test clearance 1,1 ml/perc/ttkg volt.

*Csecsemők és gyermekek (1 hónapostól 4 éves korig)*

A 100 mg/ml belsőleges oldat egyetlen (20 mg/ttkg) dózisának adását követően (1 hónapos és 4 éves kor közötti) epilepsziás gyermekek esetében a levetiracetám gyorsan felszívódott, és a plazma csúcskoncentrációkat körülbelül 1 órával az adagolás után mérték. A farmakokinetikai eredmények azt mutatták, hogy a felezési idő rövidebb (5,3 óra) volt, mint felnőtteknél (7,2 óra), a látszólagos clearance pedig gyorsabb (1,5 ml/perc/ttkg) volt, mint felnőtteknél (0,96 ml/perc/ttkg).

Az 1 hónapos és 16 éves közötti korú betegekkel lefolytatott populációs farmakokinetikai analízisben a testtömeg jelentős mértékű összefüggést mutatott a látszólagos clearance-szel (a clearance a testtömeg növekedésével együtt nőtt) és a látszólagos eloszlási volumennel. A kor szintén befolyásolta mindkét paramétert. Ez a hatás kifejezett volt a fiatalabb csecsemők esetében, fokozatosan csökkent az életkor növekedésével, majd a körülbelül 4 éves korosztályban elhanyagolható mértékűvé vált.

Mindkét populációs farmakokinetikai analízisben körülbelül 20%-kal emelkedett a levetiracetám látszólagos clearance-e, amikor egy enziminduktor antiepileptikummal adták együtt.

**5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, genotoxicitási és karcinogén potenciálra vonatkozó – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. A klinikai vizsgálatokban nem észlelt, de patkányoknál és – kisebb mértékben – egereknél a humán expozíció szintjéhez hasonló mértékű expozíció mellett a klinikai alkalmazás szempontjából is esetleg jelentős májeltéréseket észleltek (a máj súlyának növekedése, centrilobularis hypertrophia, zsíros infiltráció és a májenzimek szérumszintjének emelkedése), melyek adaptív válaszreakciónak felelnek meg.

Patkányoknál legfeljebb 1800 mg/ttkg/nap (a mg/m2 vagy expozíció alapján ajánlott maximális humán dózis hatszorosa) dózisig sem a szülőknél, sem az F1 generációnál nem figyeltek meg a hímek vagy nőstények fertilitására vagy szaporodására gyakorolt mellékhatásokat.

Két embryofoetalis fejlődésvizsgálatot (EFD) végeztek patkányokon 400, 1200 és 3600 mg/ttkg/nap dózisokkal. 3600 mg/ttkg/nap dózisnál a két EFD vizsgálat közül csupán az egyikben fordult elő a csontrendszeri változások/minor anomáliák enyhe emelkedésével járó magzati testtömegcsökkenés. Nem jelentkezett embrionális mortalitásra gyakorolt hatás és nem emelkedett a malformációk előfordulásának aránya sem. A NOAEL (káros hatás még nem észlelhető‑szint, No Observed Adverse Effect Level) 3600 mg/ttkg/nap volt a vemhes nőstény patkányok (a mg/m2 alapon számított maximális ajánlott humán dózis, vagyis MRHD 12-szerese,) és 1200 mg/ttkg/nap a magzatok esetében.

Négy embryofoetalis fejlődésvizsgálatot végeztek nyulakon, 200, 600, 800, 1200 és 1800 mg/ttkg/nap dózisok alkalmazásával. Az 1800 mg/ttkg/nap dózisszint markáns anyai toxicitást indukált, valamint a magzati testtömeg csökkenését idézte elő, amely nagyobb gyakorisággal fordul elő olyan foetusoknál, amelyeknél cardiovascularis/csontrendszeri anomáliák mutathatók ki. A NOAEL érték <200 mg/ttkg/nap volt az anyaállatoknál és 200 mg/ttkg/nap a magzatoknál (a mg/m2 alapon számított MRHD-nak megfelelő érték).

Egy peri- és postnatalis fejlődésvizsgálatot végeztek patkányoknál, a levetiracetám 70, 350 és 1800 mg/ttkg/nap dózisaival. Az elválasztásig az F0 nőstényekre, illetve az F1 utódok túlélésére, fejlődésére valamint növekedésére vonatkozó NOAEL ≥ 1800 mg/ttkg/nap volt (a mg/m2 alapon számított MRHD 6-szorosának megfelelő érték).

Újszülött és fiatal patkányokon és kutyákon végzett állatkísérletek során nem tapasztaltak mellékhatásokat a standard fejlődési és érési végpontok egyikét tekintve sem, 1800 mg/ttkg/nap dózisszintig (a mg/m2 alapon számított MHRD 6-17-szerese).

**6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

**6.1 Segédanyagok felsorolása**

Tabletta mag:

kroszkarmellóz-nátrium,

makrogol 6000,

vízmentes kolloid szilícium-dioxid,

magnézium-sztearát.

Filmbevonat:

poli(vinil-alkohol) – részlegesen hidrolizált

titán-dioxid (E171),

makrogol 3350,

talkum,

indigókármin alumínium lakk (E132).

**6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

**6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

**6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

**6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

20, 30, 50, 60, 100 db filmtablettát tartalmazó alumínium/PVC buborékcsomagolás, dobozban és 200 db (2 × 100 db) filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

100 × 1 db filmtablettát tartalmazó alumínium/PVC, adagonként perforált buborékcsomagolás dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

**6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brussels

Belgium

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2000. szeptember 29.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015. augusztus 20.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Keppra 500 mg filmtabletta

**2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

500 mg levetiracetámot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

**3. GYÓGYSZERFORMA**

Filmtabletta.

Sárga, 16 mm-es, hosszúkás alakú, bemetszéssel ellátva, egyik oldalán „ucb” és „500” jelöléssel.

A tablettán lévő bemetszés csak a széttörés elősegítésére és a lenyelés megkönnyítésére szolgál, nem arra, hogy a készítményt egyenlő adagokra ossza.

**4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

**4.1 Terápiás javallatok**

A Keppra az újonnan diagnosztizált epilepsziában szenvedő, 16 éves kor feletti serdülők és felnőttek – másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő – parciális görcsrohamainak monoterápiában történő kezelésére javallt.

A Keppra kiegészítő kezelésként javallt:

* epilepsziában szenvedő felnőttek, serdülők, gyermekek és 1 hónapos kor feletti csecsemők – másodlagos generalizációval vagy anélkül fellépő – parciális görcsrohamainak kezelésére;
* juvenilis myoclonusos epilepsziában szenvedő felnőttek és 12 éves kor feletti gyermekek és serdülők myoclonusos görcsrohamainak kezelésére;
* idiopathiás generalizált epilepsziában szenvedő felnőttek és 12 éves kor feletti gyermekek és serdülők primer generalizált tónusos-clonusos görcsrohamainak kezelésére.

**4.2 Adagolás és alkalmazás**

Adagolás

*Parciális görcsrohamok*

Az ajánlott adagolás monoterápia (16 éves kor felett) és kiegészítő kezelés esetén megegyezik; az alábbiaknak megfelelően.

*Minden indikációra*

Felnőttek (≥18 éves) és 50 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű (12 és betöltött 18. életév közötti korú) gyermekek és serdülők számára

A kezdő terápiás dózis naponta 2 × 500 mg. Ez a dózis a kezelés első napjától kezdve alkalmazható.

A lehetséges mellékhatások enyhítésére, a kezelőorvos által végzett értékelés alapján a görcsrohamok csökkenésére alacsonyabb, napi 2×250 mg-os kezdő dózis is adható, ami két hét múlva naponta 2× 500 mg-ra emelhető.

A terápiás válaszreakciótól és a tolerálhatóságtól függően a napi dózis 2 × 1500 mg-ig emelhető. A dózisok változtatása 2-4 hetente történhet, napi 2 × 250 mg-os vagy 2 × 500 mg-os emeléssel vagy csökkentéssel.

*50 kg-nál kisebb testtömegű (12 és betöltött 18. életév közötti korú) gyermekek és serdülők és 1 hónaposnál idősebb gyermekek számára*

Az orvosnak a testtömeg, az életkor és a dózis szerint a legmegfelelőbb gyógyszerformát, kiszerelést és hatáserősséget kell felírnia. A dózis testtömegen alapuló módosításával kapcsolatban olvassa el a *Gyermekek és serdülők* pontot.

A kezelés leállítása

Amennyiben a levetiracetám alkalmazását meg kell szakítani, ajánlatos a gyógyszer adását fokozatosan abbahagyni (*például* felnőtteknél és 50 kg feletti testtömegű serdülőknél: 2-4 hetente napi 2 × 500 mg‑os dóziscsökkentéssel; 6 hónaposnál idősebb csecsemőknél, gyermekeknél és az 50 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél: a dózis csökkentése nem lépheti túl a napi 2 × 10 mg/ttkg‑ot kéthetente: csecsemőknél [6 hónaposnál fiatalabbaknál]: a dózis csökkentése nem haladhatja meg a kéthetente napi 2 × 7 mg/ttkg ütemet).

Különleges betegcsoportok

*Idősek (65 éves és idősebb kor)*

Csak a vesekárosodásban szenvedő idős betegek kezelése során szükséges a terápia módosítása (lásd alább, a „Vesekárosodás” című bekezdést).

*Vesekárosodás*

A napi dózist egyénenként kell megállapítani, a vesefunkció alapján.

Felnőttek esetében a dózist az alábbi táblázatnak megfelelően kell módosítani. E dózis táblázat használatához szükség van a kreatinin-clearance (CLcr) becsült értékének ismeretére, ml/perc egységben kifejezve. A CLcr (ml/perc) becslése felnőttek és 50 kg vagy ezt meghaladó testtömegű serdülők számára a következő képlet segítségével történik a szérum-kreatininszint (mg/dl) mért értéke alapján:

[140-életkor(évek)] × testtömeg (kg)

CLcr (ml/perc) = ------------------------------------------ (× 0,85 nőknél)

72 × szérum-kreatininszint (mg/dl)

Ezután a CLcr-értékét a testfelülethez (BSA – body surface area) kell igazítani az alábbiak szerint:



Az alkalmazott dózis módosítása károsodott vesefunkciójú, 50 kg-nál nagyobb testtömegű, felnőtt és serdülő betegeknél:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Csoport | Kreatinin-clearance (ml/perc/1,73 m2) | Dózis és gyakoriság |
| Normális vesefunkció  Enyhe vesekárosodás  Közepesen súlyos vesekárosodás  Súlyos vesekárosodás  Végstádiumú vesebetegségben szenvedő, dialízis-kezelésben részesülő betegek (1) | ≥ 80  50-79  30-49  < 30  - | naponta 2 × 500-1500 mg  naponta 2 × 500-1000 mg  naponta 2 × 250-750 mg  naponta 2 × 250-500 mg  naponta 1 × 500-1000 mg (2) |

(1) A levetiracetám-kezelés első napján 750 mg-os telítő dózis ajánlott.

(2) A dialízist követően egy 250-500 mg-os kiegészítő dózis alkalmazása ajánlott.

Vesekárosodásban szenvedő gyermekeknél a levetiracetám dózisát a vesefunkció alapján módosítani kell, mivel a levetiracetám clearance-e a vesefunkció függvénye. Ez az ajánlás a vesekárosodásban szenvedő felnőtt betegekkel végzett vizsgálatokon alapszik.

A ml/perc/1,73 m2-ben mért CLcr fiatal serdülőknél, gyermekeknél és csecsemőknél a szérum-kreatininszint (mg/dl) meghatározásból számítható ki az alábbi képlet (Schwartz-képlet) segítségével.

                 Testmagasság (cm) × ks

CLcr (ml/perc/1,73 m2) = --------------------------------------

                 Szérum-kreatininszint (mg/dl)

ks= 0,45 az időre született csecsemőknél 1 éves korig; ks= 0,55 a 13 évesnél fiatalabb gyermekeknél és a serdülő lányoknál; ks= 0,7 a fiú serdülőknél

Az alkalmazott dózis módosítása károsodott vesefunkciójú csecsemőknél, gyermekeknél és 50 kg alatti testtömegű serdülő betegeknél:

| Csoport | Kreatinin-clearance (ml/perc/1,73 m2) | Dózis és gyakoriság (1) | |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 hónapos és a 6 hónapos kort még be nem töltött csecsemők | 6 - 23 hónap közötti korú csecsemők, gyermekek és 50 kg testtömeg alatti serdülők |
| Normális | ≥ 80 | naponta 2 × 7-21 mg/ttkg (0,07-0,21 ml/ttkg) | naponta 2 × 10-30 mg/ttkg  (0,10-0,30 ml/ttkg) |
| Enyhe | 50-79 | naponta 2 × 7-14 mg/ttkg  (0,07-0,14 ml/ttkg) | naponta 2 × 10-20 mg/ttkg  (0,10-0,20 ml/ttkg) |
| Közepes | 30-49 | naponta 2 × 3,5‑10,5 mg/ttkg (0,035‑0,105 ml/ttkg) | naponta 2 × 5-15 mg/ttkg  (0,05-0,15 ml/ttkg) |
| Súlyos | < 30 | naponta 2 × 3,5-7 mg/ttkg  (0,035-0,07 ml/ttkg) | naponta 2 × 5-10 mg/ttkg  (0,05-0,10 ml/ttkg) |
| Végstádiumú vesebetegségben szenvedő, dialízis kezelésben részesülő betegek | -- | naponta 1 × 7-14 mg/ttkg  (0,07-0,14 ml/ttkg) (2) (4) | naponta 1 × 10-20 mg/ttkg  (0,10-0,20 ml/ttkg) (3) (5) |

(1) A Keppra belsőleges oldatot a 250 mg alatti dózisoknál kell alkalmazni, olyan dózisoknál, amelyek nem többszörösei a 250 mg-nak, amikor az ajánlott dózis nem biztosítható több tabletta bevételével, valamint olyan betegek esetében, akik nem képesek lenyelni a tablettákat.

(2) A levetiracetám-kezelés első napján 10,5 mg/ttkg (0,105 ml/ttkg) telítő dózis ajánlott.

(3) A levetiracetám-kezelés első napján 15 mg/ttkg (0,15 ml/ttkg) telítő dózis ajánlott.

(4) A dialízist követően egy 3,5-7 mg/ttkg-os (0,035-0,07 ml/ttkg) kiegészítő dózis alkalmazása ajánlott.

(5) A dialízist követően egy 5-10 mg/ttkg-os (0,05-0,10 ml/ttkg) kiegészítő dózis alkalmazása ajánlott.

*Májkárosodás*

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban nem szükséges a dózis módosítása. Súlyos májkárosodásban a kreatinin-clearance a valóságosnál enyhébbnek mutatja a vesekárosodás mértékét. Emiatt 60 ml/perc/1,73 m2 alatti kreatinin-clerance-értékek esetében a napi fenntartó dózis 50 %-os csökkentése ajánlott.

Gyermekek és serdülők

Az orvosnak az életkornak, a testtömegnek és a dózisnak legmegfelelőbb gyógyszerformát, kiszerelést és hatáserősséget kell felírnia.

A tabletta gyógyszerformát nem adaptálták csecsemőknél és 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél való alkalmazásra. Ebben a populációban a Keppra belsőleges oldat az ajánlott gyógyszerforma. A rendelkezésre álló tabletták hatáserőssége továbbá nem megfelelő a 25 kg‑nál kisebb testtömegű gyermekek kezdő terápiájára, olyan betegek számára, akik nem képesek lenyelni a tablettákat, valamint a 250 mg alatti dózisok alkalmazására. A fenti esetek mindegyikében a Keppra belsőleges oldatot kell alkalmazni.

*Monoterápia*

A monoterápiában alkalmazott Keppra-kezelés biztonságosságát és hatásosságát 16 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

*Újonnan diagnosztizált, másodlagos generalizációt mutató vagy nem mutató epilepsziában szenvedő, legalább 50 kg* testtömegű *serdülők (16 és betöltött 18. életév közötti korú), akiknél parciális görcsrohamok jelentkeznek.*

Kérjük, olvassa el a fenti, legalább 50 kg testtömegű *felnőttekre (≥18 évesek) és a 12 évesnél idősebb gyermekekre és serdülőkre (12 és betöltött 18. életév közötti korú) vonatkozó részt*.

*Kiegészítő kezelés 6-23 hónapos csecsemők, gyermekek (2 és betöltött 11. életév közötti korú) és 50 kg-nál kisebb testtömegű (12 és betöltött 18. életév közötti korú) gyermekek és serdülők számára*

Csecsemőknél és 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél a Keppra belsőleges oldat az ajánlott gyógyszerforma.

6 éves vagy annál idősebb gyermekeknél a Keppra belsőleges oldatot kell alkalmazni a 250 mg alatti dózisoknál, olyan dózisoknál, amelyek nem többszörösei a 250 mg-nak, amikor az ajánlott dózis nem biztosítható több tabletta bevételével, valamint az olyan betegeknél, akik nem képesek lenyelni a tablettákat.

A legkisebb hatásos dózist kell alkalmazni minden indikációnál. 25 kg testtömegű gyermekek vagy serdülők esetén az ajánlott kezdő dózis naponta 2 × 250 mg, a maximális napi dózis pedig 2 × 750 mg.

A legalább 50 kg testtömegű gyermekek dózisa megegyezik a felnőttek dózisával minden javallat esetén.

Kérjük, olvassa el a fenti, legalább 50 kg testtömegű *felnőttekre (≥18 évesek) és a 12 évesnél idősebb gyermekekre és serdülőkre (12 és betöltött 18. életév közötti) vonatkozó részt* minden javallat esetén.

*Kiegészítő kezelés 1 hónapos életkornál idősebb, 6 hónaposnál fiatalabb csecsemők számára*

A számukra ajánlott gyógyszerforma a belsőleges oldat.

Az alkalmazás módja

A filmtablettát szájon át kell bevenni, és megfelelő mennyiségű folyadékkal lenyelni. A tabletta étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető. A szájon át történő alkalmazást követően előfordulhat, hogy a levetiracetám keserű íze érezhető. A napi dózist két, egyenlően elosztott dózisban kell bevenni.

**4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy más pirrolidon-származékkal, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

**4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél szükséges lehet a levetiracetám dózisának módosítása. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az alkalmazandó dózis megválasztása előtt ajánlatos a vesefunkció vizsgálata (lásd 4.2 pont).

Akut vesekárosodás

A levetiracetám alkalmazásához nagyon ritkán akut vesekárosodás társult, melynek megjelenési ideje néhány nap és hónap közé esett.

Vérsejtszám

A levetiracetám alkalmazásával összefüggésben általában a kezelés kezdetekor, ritkán a vérsejtszámok csökkenését (neutropenia, agranulocytosis, leukopenia, thrombocytopenia és pancytopenia) írták le. Teljes vérképvizsgálat ajánlott azoknál a betegeknél, akik nagyfokú gyengeséget, lázat, visszatérő fertőzéseket, vagy véralvadási zavarokat tapasztalnak (lásd a 4.8 pont).

Öngyilkosság

Antiepileptikumokkal (többek között levetiracetámmal) kezelt betegeknél öngyilkosságot, öngyilkossági kísérletet, öngyilkossági gondolatokat és viselkedést jelentettek. Antiepileptikumok randomizált, placebokontrollos vizsgálatainak metaanalízise az öngyilkossági gondolatok és viselkedés kismértékben emelkedett kockázatát mutatta ki. Ezen kockázat mechanizmusa nem ismert.

Ennek következtében a betegeknél folyamatosan ellenőrizni kell a depressio és/vagy öngyilkossági gondolatok és viselkedés jeleit, és fontolóra kell venni a megfelelő kezelést. A betegek (és a betegek gondozóinak) figyelmét fel kell hívni arra, hogy kérjenek orvosi tanácsot, amennyiben a depressio és/vagy öngyilkossági gondolatok vagy viselkedés jelei lépnének fel.

Rendellenes és agresszív viselkedés

A levetiracetám pszichotikus tüneteket és viselkedési rendellenességeket okozhat, ideértve az ingerlékenységet és az agresszivitást. A levetiracetámmal kezelt betegeket monitorozni kell olyan pszichiátriai tünetek kialakulása tekintetében, amelyek fontos hangulati és/vagy személyiségváltozásra utalnak. Ha ilyen viselkedést észlel, fontolóra kell venni a kezelés módosítását vagy a fokozatos abbahagyását. Ha fontolóra veszi az abbahagyást, kérjük, olvassa el a 4.2 pontot.

A rohamok súlyosbodása

Mint más típusú epilepszia elleni gyógyszerek, a levetiracetám is növelheti ritkán a rohamok gyakoriságát vagy súlyosságát. Ezt a paradox hatást legtöbbször a levetiracetám alkalmazásának kezdetétől vagy a dózis növelésétől számított egy hónapon belül jelentették, és a gyógyszer abbahagyásával vagy a dózis csökkentésével visszafordítható volt. A betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy az epilepszia súlyosbodása esetén azonnal beszéljenek kezelőorvosukkal.

A feszültségfüggő nátriumcsatorna 8-as alfa-alegységének (SCN8A) mutációival rendelkező epilepsziás betegeknél például a hatásosság hiányáról vagy a rohamok súlyosbodásáról számoltak be.

Elektrokardiogram QT-intervallum megnyúlása

Ritka esetekben az EKG-n a QT-intervallum megnyúlását észlelték a forgalomba hozatalt követően előforduló mellékhatások jelentése során. A levetiracetámot óvatosan kell alkalmazni a QTc-intervallum megnyúlásában szenvedő betegek kezelésekor, a QTc-intervallumot befolyásoló gyógyszerekkel egyidejűleg kezelt betegeknél vagy azoknál a betegeknél, akiknél releváns, eleve meglévő szívbetegség vagy elektrolitzavar áll fenn.

Gyermekek

A tabletta gyógyszerforma nem megfelelő csecsemőknél és 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél történő alkalmazásra.

A gyermekekre vonatkozóan rendelkezésre álló adatok nem utalnak arra, hogy a készítmény befolyásolná a növekedést, illetve pubertást. Gyermekeknél a tanulásra, növekedésre, endokrin funkciókra, pubertásra és gyermekvállalásra gyakorolt hosszú távú hatások azonban továbbra is ismeretlenek.

Nátrium

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

**4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók**

Antiepileptikumok

Felnőttekkel végzett klinikai vizsgálatokból származó premarketing adatok szerint a levetiracetám nem befolyásolja a vizsgált egyéb antiepileptikumok (fenitoin, karbamazepin, valproinsav, fenobarbitál, lamotrigin, gabapentin és primidon) szérumkoncentrációját, továbbá ezek a gyógyszerek sem befolyásolják a levetiracetám farmakokinetikáját.

A felnőttekhez hasonlóan a 60 mg/ttkg/nap dózisszintig terjedő levetiracetám dózisokkal kezelt gyermekeknél sem találtak a gyógyszerkészítmények közötti, klinikailag szignifikáns kölcsönhatásokra utaló bizonyítékot.

Epilepsziában szenvedő (4 és betöltött 18. életév közötti) gyermekeknél és serdülőknél észlelt farmakokinetikai kölcsönhatások retrospektív elemzése megerősítette, hogy a szájon át adott levetiracetámmal végzett kiegészítő kezelés nem befolyásolja az egyidejűleg adott karbamazepin és valproát egyensúlyi szérumkoncentrációit. Az adatok azonban arra utalnak, hogy az enzimindukciót okozó antiepileptikumokat szedő gyermekeknél 20%-kal magasabb a levetiracetám clearance-e. A dózis módosítása nem szükséges.

Probenecid

A renalis tubularis szekréciót gátló probenecid (napi 4 × 500 mg-os dózisban) csökkenti a levetiracetám elsődleges metabolitjának renalis clearance-ét, magáét a levetiracetámét azonban nem befolyásolja. Mindazonáltal az említett metabolit koncentrációja alacsony marad.

Metotrexát

Levetiracetám és metotrexát egyidejű alkalmazásakor a metotrexát clearance-ének csökkenését jelentették, aminek következtében a potenciálisan toxikus szintekig emelkedett/tartósan magas metotrexát-koncentrációt mértek a vérben. A vér metotrexát- és levetiracetám-szintjét gondosan monitorozni kell azoknál a betegeknél, akiket ezzel a két gyógyszerrel egyidejűleg kezelnek.

Orális fogamzásgátlók és egyéb farmakokinetikai interakciók

A levetiracetám napi 1000 mg-os dózisban alkalmazva nem befolyásolta az orális fogamzásgátlók (etinilösztradiol és levonorgesztrel) farmakokinetikáját; az endokrin paraméterekben (luteinizáló hormon és progeszteron) sem volt változás. A napi 2000 mg dózisú levetiracetám nem befolyásolta a digoxin és a warfarin farmakokinetikáját; nem változtatta meg a prothrombin-időt sem. Digoxinnal, orális fogamzásgátlókkal, illetve warfarinnal együtt történő alkalmazása nem befolyásolta a levetiracetám farmakokinetikáját.

Hashajtók

Izolált esetekben a levetiracetám csökkent hatásosságáról számoltak be , amikor az ozmotikusan ható makrogol hashajtót egyidejűleg alkalmazták szájon át adott levetiracetámmal. Ezért a makrogolt nem szabad szájon át alkalmazni a levetiracetám bevétele előtt, illetve után egy órán belül.

Ételek és alkohol

Az étkezés nem befolyásolta a levetiracetám felszívódását, annak sebességét azonban enyhén csökkentette.

A levetiracetám és az alkohol kölcsönhatására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

**4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőket szakorvosi tanácsadásban kell részesíteni. A levetiracetám-kezelés szükségességét felül kell vizsgálni, ha egy nő terhességet tervez. Mint minden antiepileptikus gyógyszer esetében, a levetiracetám alkalmazásának hirtelen megszakítása is kerülendő, mert ez áttöréses rohamokat eredményezhet, melyek mind az anyára, mind a születendő gyermekre nézve súlyos következményekkel járhatnak. Amikor csak lehetséges, a monoterápiát kell előnyben részesíteni, mivel az egyidejűleg több antiepileptikummal végzett kezelés, az adott antiepileptikumoktól függően, a veleszületett malformációk magasabb kockázatával járhat a monoterápiához képest.

Terhesség

A forgalomba hozatalt követően gyűjtött nagy mennyiségű adat levetiracetám monoterápiában részesülő terhes nőkről (több mint 1800, amelyek közül több mint 1500-nál az expozíció az 1. trimeszter során következett be) nem utal a jelentős veleszületett malformációk kockázatának növekedésére. Csak korlátozott mennyiségű bizonyíték áll rendelkezésre az intrauterin Keppra- monoterápiának kitett gyermekek idegrendszeri fejlődéséről. Ugyanakkor, a jelenlegi (körülbelül 100 gyermek bevonásával végzett) epidemiológiai vizsgálatok nem utalnak az idegrendszer fejlődési zavarainak vagy késedelmes fejlődésének megnövekedett kockázatára.

A levetiracetám terhesség alatt akkor alkalmazható, ha alapos értékelést követően megállapították, hogy klinikailag indokolt. Ebben az esetben a legalacsonyabb hatásos dózis ajánlott.

A terhesség alatti élettani változások hatással lehetnek a levetiracetám koncentrációjára. A terhesség ideje alatt a levetiracetám plazmakoncentrációinak csökkenését figyelték meg. Ez a csökkenés a harmadik trimeszterben kifejezettebb (a terhesség előtti kiindulási koncentráció maximum 60%-a). Biztosítani kell a levetiracetámmal kezelt terhes nők megfelelő klinikai kezelését.

Szoptatás

A levetiracetám kiválasztódik az anyatejbe. Emiatt a szoptatás nem ajánlott.

Ha azonban a szoptatás ideje alatt levetiracetám-kezelésre van szükség, a szoptatás fontosságának figyelembe vételével mérlegelni kell a kezelés előny/kockázat arányát, .

Termékenység

Állatkísérletekben nem figyeltek meg termékenységre gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont). Klinikai adatok nem állnak rendelkezésre, humán vonatkozásban a lehetséges kockázat nem ismert.

* 1. **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A levetiracetám kismértékben vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az egyéni érzékenységben fennálló esetleges különbségek miatt egyes betegek, főként a terápia kezdetén vagy a dózis emelését követően álmosságot vagy egyéb központi idegrendszeri tüneteket észlelhetnek. Emiatt ajánlatos az óvatosság olyan esetekben, amikor a betegeknek gyakorlottságot igénylő feladatokat kell teljesíteniük, például gépjárművezetéskor vagy gépek kezelésekor. A betegek lehetőleg ne vezessenek gépjárművet, illetve ne kezeljenek gépeket mindaddig, amíg be nem bizonyosodik, hogy a kezelés nem befolyásolja az ilyen tevékenységek végzéséhez szükséges képességeiket.

**4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a nasopharyngitis, a somnolentia, a fejfájás, a fáradtság és a szédülés voltak. Az alábbiakban ismertetett mellékhatásprofil valamennyi vizsgált indikációban végzett, placebokontrollos klinikai vizsgálatok összesített elemzésén alapszik, melyekben összesen 3416 beteget kezeltek levetiracetámmal. Ezeket az adatokat a levetiracetámmal végzett hasonló, nyílt, kiterjesztéses vizsgálatok, valamint a forgalomba hozatal utáni tapasztalatok egészítik ki. A levetiracetám biztonságossági profilja általában hasonló volt a különböző korcsoportok (felnőttek, valamint gyermekek és serdülők) és a jóváhagyott epilepszia javallatok esetében.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Felnőttekkel, serdülőkkel, gyermekekkel és 1 hónaposnál idősebb csecsemőkkel végzett klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatal utáni tapasztalatok alapján bejelentett mellékhatások listáját az alábbi táblázat ismerteti, szervrendszerek és előfordulási gyakoriság szerinti csoportosításban. A mellékhatások felsorolása csökkenő súlyossági sorrendben történik, és az előfordulási gyakoriságuk meghatározása a következő: nagyon gyakori (≥1/10); gyakori (≥1/100 ‑<1/10); nem gyakori (≥1/1000 ‑<1/100); ritka (≥1/10 000 ‑<1/1000) és nagyon ritka (<1/10 000).

| Szervrendszerenkénti  csoportosítás  MedDRA szerint | Gyakorisági kategória | | | | | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Nagyon gyakori | | Gyakori | | Nem gyakori | | Ritka | | Nagyon ritka | |
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések | Nasopharyngitis | |  | |  | | Fertőzés | |  | |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek |  | |  | | Thrombocytopenia, leukopenia | | Pancytopenia,neutropenia,  agranulocytosis | |  | |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek |  | |  | |  | | Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS)(1),  túlérzékenység  (beleértve az angiooedemát és az anaphylaxiát is) | |  | |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek |  | | Anorexia | | Testtömegcsökkenés, testtömeg-növekedés | | Hyponatraemia | |  | |
| Pszichiátriai kórképek |  | | Depressio, ellenséges magatartás/ agresszivitás, szorongás,  insomnia, idegesség/ingerlékenység | | Öngyilkossági kísérlet, öngyilkossági gondolatok,pszichotikus zavar, szokatlan viselkedés, hallucináció, düh, zavartság,  pánikroham, érzelmi labilitás/hangulat-ingadozások, izgatottság | | Befejezett öngyilkosság, személyiségzavar, gondolkodási zavarok, delirium | | Obszesszív-kompulzív zavar(2) | |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek | Somnolentia, fejfájás | | Convulsio, egyensúlyzavar, szédülés, letargia, tremor | | Amnesia, memóriazavar, koordinációs zavar /ataxia, paraesthesia, figyelemzavar | | Choreoathetosis, dyskinesia, hyperkinesia, járászavar, encephalopathia,  rohamok súlyosbodása  neuroleptikus malignus szindróma(3) | |  | |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek |  | |  | | Diplopia, homályos látás | |  | |  | |
| A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei |  | | Vertigo | |  | |  | |  | |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek |  | |  | |  | | Az elektrokardiogramon a QT-intervallum megnyúlása | |  | |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek |  | | Köhögés | |  | |  | |  | |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek |  | | Hasi fájdalom, diarrhoea, dyspepsia, hányás, nausea | |  | | Pancreatitis | |  | |
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek |  | |  | | A májfunkciós vizsgálatok kóros eredménye | | Májelégtelenség, hepatitis | |  | |
|  |  | |  | |  | |  | |  | |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei |  | | Bőrkiütés | | Alopecia, ekcéma, pruritus | | Toxicus epidermalis necrolysis, Stevens–Johnson-szindróma, erythema multiforme | |  | |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei |  | |  | | Izomgyengeség, myalgia | | Rhabdomyolysis és a szérum kreatinfoszfokináz-szint emelkedése(3) | |  | |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek | |  | |  | |  | | Akut vesekárosodás | |  |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók |  | | Asthenia/fáradtság | |  | |  | |  | |
| Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények |  | |  | | Sérülés | |  | |  | |

(1) Lásd az Egyes mellékhatások leírását.

(2) A forgalomba hozatalt követő felügyelet során nagyon ritka esetekben megfigyelték obszesszív-kompulzív zavarok (OCD) kialakulását olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében OCD vagy pszichiátriai betegség szerepelt.

(3) A gyakoriság jelentősen magasabb a japán betegeknél, mint a nem japán betegeknél.

Egyes mellékhatások leírása

*Többszervi túlérzékenységi reakciók*

Ritkán többszervi túlérzékenységi reakciókról (más néven eozinofíliás és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció, DRESS) számoltak be levetiracetámmal kezelt betegeknél. A klinikai manifesztációk a kezelés megkezdése után 2–8 héttel alakulhatnak ki. Ezek a reakciók változóan fejeződnek ki, de jellemzően lázzal, bőrkiütéssel, arcödémával, nyirokcsomó-gyulladással, hematológiai eltérésekkel járnak, illetve járhatnak különböző szervrendszerek, főként a máj érintettségével. Többszervi túlérzékenységi reakció gyanúja esetén a levetiracetám alkalmazását abba kell hagyni.

Nagyobb az anorexia kockázata, ha a levetiracetámot topiramáttal együtt adják.

Több alopeciás esetben gyógyulást tapasztaltak a levetiracetám alkalmazásának abbahagyásakor.

Egyes pancytopeniás esetekben csontvelő-szuppressziót észleltek.

Encephalopathiás esetek általában a kezelés elején fordultak elő (néhány naptól néhány hónapig) és a kezelés abbahagyása után reverzibilisek voltak.

Gyermekek és serdülők

Összesen 190, 1 hónapos és 4 éves kor közötti beteget kezeltek levetiracetámmal a placebokontrollos és nyílt, kiterjesztéses vizsgálatokban. Közülük 60 beteg placebokontrollos vizsgálatokban részesült levetiracetám-kezelésben. A 4-16 éves korúak esetében összesen 645 beteget kezeltek levetiracetámmal a placebokontrollos és nyílt, kiterjesztéses vizsgálatokban. Közülük 233 beteg placebokontrollos vizsgálatokban részesült levetiracetám-kezelésben. A fenti adatokat mindkét említett gyermekgyógyászati korcsoportban kiegészítik a levetiracetám forgalomba hozatal utáni alkalmazásával nyert tapasztalatok.

Végeztek továbbá egy, a forgalomba hozatalt követő gyógyszerbiztonsági vizsgálatot is 101, 12 hónaposnál fiatalabb csecsemő bevonásával. Az epilepsziában szenvedő, 12 hónaposnál fiatalabb csecsemők esetében nem állapítottak meg új gyógyszerbiztonsági aggályt a levetiracetám alkalmazásával kapcsolatban.

A levetiracetám mellékhatásprofilja általában hasonló volt a különböző korcsoportok (felnőttek valamint gyermekek és serdülők) és a jóváhagyott epilepszia javallatok esetében. A gyermekeknél és serdülőknél végzett placebokontrollos klinikai vizsgálatokban nyert gyógyszerbiztonságossági eredmények összhangban voltak a levetiracetám felnőtteknél tapasztalt biztonságossági profiljával, a viselkedési és a pszichiátriai mellékhatások kivételével, amelyek gyermekeknél gyakoribbak voltak, mint felnőtteknél. A 4-16 éves gyermekeknél és serdülőknél a hányás (nagyon gyakori, 11,2%), az izgatottság (gyakori, 3,4%), a hangulatingadozások (gyakori, 2,1%), az érzelmi labilitás (gyakori, 1,7%), az agresszivitás (gyakori, 8,2%), a szokatlan viselkedés (gyakori, 5,6%) és a letargia (gyakori, 3,9%) gyakrabban fordult elő, mint a többi korcsoportban vagy az összesített biztonságossági profilban. Az 1 hónapos és 4 éves kor közötti csecsemők és gyermekek esetében az ingerlékenységet (nagyon gyakori, 11,7%) és a koordinációs zavart (gyakori, 3,3%) gyakrabban jelentették, mint a többi korcsoportban vagy az összesített biztonságossági profilban.

Egy kettős vak, placebokontrollos, non-inferioritás igazolására tervezett, gyermekgyógyászati biztonságossági vizsgálatban a levetiracetám kognitív és neuropszichológiai hatását elemezték 4-16 éves, parciális görcsrohamokban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél. Azt állapították meg, hogy a levetiracetám nem különbözött („nem rosszabb, mint” – non-inferior) a placebótól a Leiter-R-féle figyelem és memória, összesített memóriavizsgálat (Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite) kiindulási pontszámaihoz képest mért változás alapján a protokoll szerinti betegcsoportban. A viselkedési és emocionális funkcióhoz kapcsolódó eredmények romlást jeleztek a levetiracetám‑kezelés alatt álló betegeknél az agresszív viselkedés terén, amelyet validált ellenőrző listával (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist) végzett, szabványos és szisztematikus méréssel mutattak ki. Azoknál a betegeknél azonban, akik a levetiracetámot a hosszú távú, nyílt, követéses vizsgálatban is tovább szedték, általában nem tapasztaltak állapotromlást a viselkedési és emocionális funkció terén, nevezetesen, az agresszív viselkedéssel kapcsolatos mérési eredmények nem romlottak a kiindulási eredményekhez képest.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) található elérhetőségek [valamelyikén](https://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/10/WC500133159.xls) keresztül.

**4.9 Túladagolás**

Tünetek

A Keppra túladagolási eseteiben somnolentia, agitatio, agresszivitás, tudatzavar, légzésdepressio és coma fordult elő.

A túladagolás kezelése

Akut túladagoláskor gyomormosás vagy hánytatás végezhető. A levetiracetámnak nincs specifikus antidotuma. A túladagolás kezelése tüneti jellegű, sor kerülhet hemodialízisre is. A művese extrakciós hatékonysága 60%-os a levetiracetám és 74%-os az elsődleges metabolit esetében.

**5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

**5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: antiepileptikumok, egyéb antiepileptikumok, ATC kód: N03AX14

A hatóanyag, a levetiracetám egy pirrolidon-származék (az α-etil-2-oxo-1-pirrolidin-acetamid S‑enantiomerje), kémiai szempontból nem áll rokonságban egyetlen jelenleg forgalomban lévő antiepileptikum hatóanyagával sem.

Hatásmechanizmus

A levetiracetám hatásmechanizmusa még nem teljesen tisztázott. Az *in vitro* és az *in vivo* vizsgálatok arra utalnak, hogy a levetiracetám nem változtatja meg az alapvető sejtfunkciókat és a normális neurotranszmissziót.

*In vitro* vizsgálatok szerint a levetiracetám oly módon hat az intraneuronális Ca2+-szintekre, hogy részlegesen gátolja az N-típusú Ca2+-áramokat, valamint csökkenti a Ca2+-felszabadulást az intraneuronális raktárakból. Emellett részlegesen gátolja a GABA és a glicin által szabályozott áramokban a cink és a β-karbolinok indukálta csökkenést. *In vitro* vizsgálatokban kimutatták továbbá, hogy rágcsálók agyszövetében a levetiracetám egy specifikus helyhez kötődik. Ez a kötőhely a synapticus vesicularis protein 2A, amely ismereteink szerint szerepet játszik a vesicula fúzióban és a neurotranszmitter exocitózisban. A levetiracetámnak és analógjainak a synapticus vesicularis protein 2A-hoz történő kötődési affinitási sorrendje korrelációt mutat az epilepszia egér audiogén modelljében tapasztalható görcsgátló hatékonyságukkal. E megfigyelés alapján úgy tűnik, hogy a levetiracetám és a synapticus vesicularis protein 2A közötti kölcsönhatás szerepet játszik a gyógyszer antiepileptikus hatásmechanizmusában.

Farmakodinámiás hatások

Állatkísérletes modelleken a levetiracetám a parciális és elsődlegesen generalizált görcsrohamok széles tartományában gátolja meg a görcsök fellépését anélkül, hogy prokonvulzív hatást fejtene ki. Elsődleges metabolitja inaktív. Embernél az epilepszia parciális és generalizált formáiban egyaránt (epileptiform kisüléseknél, illetve fotoparoxizmális válaszreakcióban) igazolódott a levetiracetám farmakológiai profilja alapján várható széles hatásspektrum.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

*Kiegészítő kezelés epilepsziában szenvedő felnőttek, serdülők gyermekek és 1 hónaposnál idősebb csecsemők- másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő – parciális görcsrohamainak kezelésére*

Felnőtteknél a napi 1000 mg-os, 2000 mg-os illetve 3000 mg-os, két egyenlő részre elosztott dózisban alkalmazott levetiracetám hatásosságát 3, kettős vak, placebokontrollos, legfeljebb 18 hetes kezelési időtartamú vizsgálatban igazolták. Egy összesített adatokon végzett elemzés szerint azon betegek százalékos aránya, akiknél az alapértékhez képest 50%-kal vagy nagyobb mértékben csökkent a parciális görcsrohamok hetenkénti gyakorisága stabil dózis mellett (12/14 hétig) 27,7%, 31,6% illetve 41,3% volt a sorrendben 1000, 2000 illetve 3000 mg levetiracetámmal kezelt betegeknél, a placebót kapó betegek esetében pedig ez az érték 12,6% volt.

Gyermekek és serdülők

Gyermekeknél és serdülőknél (4-16 éves) a levetiracetám hatásosságát egy kettős vak, placebokontrollos, 14 hetes terápiás időtartamú vizsgálatban igazolták, amelybe 198 beteget vontak be. Ebben a vizsgálatban a betegek napi 60 mg/ttkg-os fix dózisban kapták a levetiracetámot (napi kétszeri adagolásban).

A levetiracetámmal kezelt betegek 44,6%-ánál, míg a placebót kapó betegek 19,6%-ánál csökkent a kiindulási értékhez képest legalább 50%-kal a parciális görcsrohamok hetenkénti gyakorisága. A tovább folytatott, hosszan tartó kezelés mellett a betegek 11,4%-a legalább 6 hónapig, 7,2%-uk pedig legalább 1 évig rohammentes volt.

Gyermekeknél (1 hónapos és 4 évesnél fiatalabb) a levetiracetám hatásosságát egy kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban értékelték, amelybe 116 beteget vontak be, akiket 5 napig kezeltek. Ebben a vizsgálatban a betegeknek naponta 20 mg/ttkg, 25 mg/ttkg, 40 mg/ttkg vagy 50 mg/ttkg belsőleges oldatot írtak fel a kor szerinti titrációs sémának megfelelően. A vizsgálatban a 20 mg/ttkg/nap dózist 40 mg/ttkg/nap dózisra emelték, 1 hónapostól a 6 hónapos kor betöltéséig csecsemőknél, illetve 25 mg/ttkg/napi dózisról 50 mg/ttkg/nap dózisra a 6 hónaposnál idősebb csecsemők és 4 évesnél fiatalabb gyermekek esetén. A teljes napi dózist napi kétszeri dózisra osztva kapták.

A hatásosság elsődleges fokmérője a válaszarány volt (a betegek azon százaléka, akiknél a kiinduláshoz képest 50%‑nál nagyobb arányban csökkent a napi átlagos parciális görcsrohamok előfordulási gyakorisága), amit egy 48 órás video-EEG‑t használó „vak”, központi leolvasó értékelt. A hatásossági analízisbe 109, olyan beteget vontak be, akik mind a vizsgálat megkezdésekor, mind az értékelési periódusok alatt legalább 24 órán keresztüli video-EEG megfigyelés alatt álltak. A levetiracetámmal kezelt betegek 43,6%-a, illetve a placebót szedők 19,6%-a volt kezelésre reagálónak tekinthető. Az eredmények minden korcsoportban konzisztensek. Folyamatos, hosszú távú kezelés mellett a betegek 8,6%-a volt legalább 6 hónapig és 7,8%-uk volt legalább 1 évig rohammentes.

35, parciális görcsrohamokban szenvedő, 1 évesnél fiatalabb csecsemőt kezeltek placebokontrollos klinikai vizsgálatokban, akik közül csak 13 volt 6 hónaposnál fiatalabb,

*Monoterápia újonnan diagnosztizált epilepsziában szenvedő, 16 éves kor feletti betegek – másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő – parciális görcsrohamainak kezelésére*

A monoterápiában alkalmazott levetiracetám hatásosságát egy kettős vak, párhuzamos csoportú, szabályozott hatóanyag-leadású (CR – controlled release) karbamazepinnel történő „non-inferiority” összehasonlításban állapították meg, 576 újonnan vagy nemrégiben diagnosztizált epilepsziában szenvedő 16 éves vagy idősebb betegnél. Valamennyi beteg vagy nem-provokált parciális görcsrohamokban vagy csak generalizált tónusos-klónusos görcsrohamokban szenvedett. A betegeket napi 400 – 1200 mg karbamazepin CR-re vagy 1000 – 3000 mg levetiracetámra randomizálták, a kezelés időtartama pedig - a válaszreakciótól függően - legfeljebb 121 hét volt.

Hathónapos rohammentességet értek el a levetiracetámmal kezelt betegek 73,0%-a és a karbamazepin CR-rel kezelt betegek 72,8%-a esetében, a korrigált abszolút különbség a kezelések között 0,2% volt (95 %-os CI: -7,8 8,2). A betegek több mint a fele maradt rohammentes 12 hónapon keresztül (56% a levetiracetámmal, illetve 58,5% a karbamazepin CR-rel kezelt betegek esetében).

Egy, a klinikai gyakorlatot tükröző vizsgálatban az egyidejűleg adott egyéb antiepileptikumo(ka)t el lehetett vonni korlátozott számú, a kiegészítő levetiracetám-kezelésre reagáló beteg esetében (69 felnőtt beteg közül 36-nál).

*Kiegészítő kezelés juvenilis myoclonusos epilepsziában szenvedő felnőttek és 12 éves kor feletti gyermekek és serdülők myoclonusos görcsrohamainak kezelésére*

A levetiracetám hatásosságát egy kettős vak, placebokontrollos, 16-hetes vizsgálatban igazolták, 12 éves vagy idősebb, különböző szindrómák formájában fellépő myoclonusos görcsrohamokkal járó idiopathiás generalizált epilepsziában szenvedő betegeknél. A betegek többsége juvenilis myoclonusos epilepsziában szenvedett.

Ebben a vizsgálatban a levetiracetám dózisa napi 3000 mg volt, 2 egyenlő részre elosztva.

A levetiracetámmal kezelt betegek 58,3%-ánál, illetve a placebót kapó betegek 23,3%-ánál csökkent hetenként legalább 50%-kal azon napok száma, amelyeken myoclonusos görcsrohamok léptek fel. A tovább folytatott, hosszan tartó kezelés mellett a betegek 28,6%-a legalább 6 hónapig, 21,0%-uk pedig legalább 1 évig volt myoclonusos görcsrohamoktól mentes.

*Kiegészítő kezelés idiopathiás generalizált epilepsziában szenvedő felnőttek és 12 éves kor feletti gyermekek és serdülők primer generalizált tónusos-clonusos görcsrohamainak kezelésére*

A levetiracetám hatásosságát állapították meg egy olyan kettős vak, placebokontrollos, 24-hetes vizsgálatban, amelybe különböző szindrómák (juvenilis myoclonusos epilepszia, juvenilis absence epilepszia, gyermekkori absence epilepszia, illetve ébredési grand mal görcsrohamokkal járó epilepszia) formájában fellépő primer generalizált tónusos-clonusos (PGTC) görcsrohamokkal járó idiopathiás generalizált epilepsziában szenvedő felnőtteket, serdülőket és – korlátozott számban – gyermekeket vontak be. Ebben a vizsgálatban a levetiracetám dózisa felnőtteknél és serdülőknél napi 3000 mg, gyermekeknél pedig napi 60 mg/ttkg volt, 2 egyenlő részre elosztva.

A levetiracetámmal kezelt betegek 72,2%-ánál, illetve a placebót kapóek 45,2%-ánál csökkent legalább 50%-kal a PGTC görcsrohamok hetenkénti gyakorisága. A tovább folytatott, hosszan tartó kezelés mellett a betegek 47,4%-a legalább 6 hónapig, 31,5%-uk pedig legalább 1 évig mentes volt a tónusos-clonusos görcsrohamoktól.

**5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A levetiracetám igen jól oldódó és permeábilis vegyület. Farmakokinetikai profilja lineáris, alacsony egyénen belüli és egyének közötti variabilitással. Ismételt alkalmazás esetén nem változik a gyógyszer clearance-e. A kinetikai mutatók nemre, rasszra és a cirkadián ritmusra vonatkozóan sem mutatnak lényeges különbséget. A Keppra farmakokinetikai jellemzői hasonlóak egészséges önkéntesek és epilepsziában szenvedő betegek esetében.

A gyógyszer teljes és lineáris felszívódása következtében a plazmaszintek előre megjósolhatók a levetiracetám mg/testtömegkg-ban kifejezett oralis dózisa alapján. Emiatt nincs szükség a levetiracetám plazmaszintjének monitorozására.

Szignifikáns korrelációt mutattak ki a nyálban és a plazmában mérhető koncentrációk között felnőtteknél és gyermekeknél (a nyál/plazma koncentráció aránya 1 és 1,7 között változott a tabletta esetében, valamint az adagolás után 4 órával a belsőleges oldat esetében).

Felnőttek és serdülők

Felszívódás

Orális alkalmazást követően a levetiracetám gyorsan felszívódik. Abszolút biológiai felhasznál-hatósága (bioavailability) közel 100%.

A plazma csúcskoncentrációt (Cmax) az adagolást követően 1,3 óra múlva éri el. Az egyensúlyi (steady-state) állapot napi kétszeri adagolás esetében 2 nap múlva áll be.

A plazma csúcskoncentráció (Cmax) értéke egyetlen 1000 mg-os dózis alkalmazását követően 31, napi 2 × 1000 mg-os ismételt adagolás esetén pedig 43 μg/ml.

A felszívódás mértékét sem az alkalmazott dózis, sem a táplálék nem befolyásolja.

Eloszlás

Ember esetében nem állnak rendelkezésre a gyógyszer szöveti eloszlására vonatkozó adatok.

Sem a levetiracetám, sem elsődleges metabolitja nem kötődik jelentős mértékben a plazmafehérjékhez (< 10%). A levetiracetám eloszlási térfogata körülbelül 0,5-0,7 l/ttkg, tehát a test teljes víztérfogatához igen közeli érték.

Biotranszformáció

Az emberi szervezetben a levetiracetám metabolizmusa nem jelentős mértékű. A metabolizmus legfőbb (a dózis 24%-át érintő) útja az acetamid csoport enzimatikus hidrolízise. Az elsődleges metabolit, az ucb L057 képződésében nem játszanak szerepet a máj citokróm P450 izoenzimjei. Az acetamid csoport hidrolízise számos szövetben mérhető, többek között a vérsejtekben is. Az ucb L057 metabolit farmakológiailag inaktív.

Két jelentéktelen metabolitot is azonosítottak. Egyikük (a dózis 1,6%-a) a pirrolidon gyűrű hidroxilációja, másikuk (a dózis 0,9%-a) pedig a pirrolidon gyűrű megnyílása révén keletkezik. Egyéb, eddig még nem azonosított komponensek csak a dózis 0,6%-át teszik ki.

Sem a levetiracetám, sem elsődleges metabolitja esetében nem bizonyították *in vivo* körülmények között az enantiomerek egymásba történő kölcsönös átalakulását.

*In vitro* a levetiracetám és elsődleges metabolitja nem gátolta a főbb humán citokróm P450 izoenzimek (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 és 1A2), a glükuronil transzferáz (UGT1A1 és UGT1A6) és az epoxid-hidroxiláz aktivitását. Ezen kívül *in vitro* a levetiracetám nem befolyásolja a valproinsav glükuronidációját sem.

Emberi májsejt-tenyészetben a levetiracetámnak alig vagy egyáltalán nincs hatása a CYP1A2-re, a SULT1E1-re, illetve az UGT1A1-re. A levetiracetám a CYP2B6 és a CYP3A4 enyhe indukcióját okozta. Az orális fogamzásgátlókra, a digoxinra és a warfarinra vonatkozó in vitro adatok és in vivo interakciós adatok arra utalnak, hogy nem várható jelentős enzimindukció in vivo. Emiatt valószínűtlen, hogy a Keppra interakcióba lépne más gyógyszerekkel, illetve fordítva.

Elimináció

Felezési ideje a plazmában 7 ± 1 óra, és ez nem változik sem a dózis, sem az alkalmazás módja, sem pedig az ismételt adagolás függvényében. Az átlagos teljes test clearance 0,96 ml/perc/ttkg volt.

A kiválasztás döntően a vizelettel történik, ami átlagosan a dózis 95%-át jelenti (körülbelül a dózis 93%-a ürül 48 órán belül). A széklettel csak a dózis 0,3%-a választódik ki.

Ismételt adagolás esetén a vizelettel történő kumulatív kiválasztódás során a levetiracetám 66%-a, illetve az elsődleges metabolit 24%-a ürül ki az első 48 óra alatt.

A levetiracetám és az ucb L057 renalis clearance-értéke 0,6, illetve 4,2 ml/perc/ttkg, ami arra utal, hogy a levetiracetám glomerularis filtrációval, majd ezt követő tubularis reabszorpcióval ürül, és hogy az elsődleges metabolit kiválasztásában a glomerularis filtráció mellett az aktív tubularis szekréció is szerepet játszik. A levetiracetám kiválasztása korrelációt mutat a kreatinin-clearance-szel.

Idősek

Idős betegeknél a felezési idő körülbelül 40%-kal megnő (10-11 órára). Ennek oka a vesefunkció romlása ebben a populációban (lásd a 4.2 pont).

Vesekárosodás

Mind a levetiracetám, mind elsődleges metabolitjának teljes test clearance-e korrelációt mutat a kreatinin-clearance-szel. Ajánlatos tehát a Keppra napi fenntartó dózisát közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban a kreatinin-clearance alapján módosítani (lásd a 4.2 pont).

Anuriás, a veseelégtelenség végstádiumában lévő felnőtt betegeknél a felezési idő körülbelül 25, illetve 3,1 óra volt a dialízisek közötti, illetve a dialízisek alatti periódusokban.

A levetiracetám frakcionális eltávolítása egy normál, 4 órás dialízis időszak alatt 51% volt.

Májkárosodás

Enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban nem észleltek lényeges változást a levetiracetám clearance-ben. A legtöbb súlyos májkárosodásban szenvedő betegnél a levetiracetám clearance több, mint 50%-kal csökkent az egyidejűleg fennálló vesekárosodás következtében (lásd a 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők

*Gyermekek (4-12 évesek)*

Egyszeri orális (20 mg/ttkg) levetiracetám-dózis (6-12 éves) epilepsziás gyermekeknek való adását követően a felezési idő 6 óra volt. A teljes test clearance körülbelül 30%-kal volt magasabb, mint felnőtt epilepsziás betegek esetében.

Ismétlődő oralis adagolást (20-60 mg/ttkg/nap) követően (4-12 éves) epilepsziás gyermekeknél a levetiracetám gyorsan felszívódott. A plazma csúcskoncentrációt 0,5-1,0 órával az adagolást követően mérték. A plazma csúcskoncentrációk és a görbe alatti terület esetében lineáris és a dózissal arányos növekedést figyeltek meg. Az eliminációs felezési idő körülbelül 5 óra volt. A látszólagos teljes test clearance 1,1 ml/perc/ttkg volt.

*Csecsemők és gyermekek (1 hónapostól 4 éves korig)*

A 100 mg/ml belsőleges oldat egyetlen (20 mg/ttkg) dózisának adását követően (1 hónapos és 4 éves kor közötti) epilepsziás gyermekek esetében a levetiracetám gyorsan felszívódott, és a plazma csúcskoncentrációkat körülbelül 1 órával az adagolás után mérték. A farmakokinetikai eredmények azt mutatták, hogy a felezési idő rövidebb (5,3 óra) volt, mint felnőtteknél (7,2 óra), a látszólagos clearance pedig gyorsabb (1,5 ml/perc/ttkg) volt, mint felnőtteknél (0,96 ml/perc/ttkg).

Az 1 hónapos és 16 éves közötti korú betegekkel lefolytatott populációs farmakokinetikai analízisben a testtömeg jelentős mértékű összefüggést mutatott a látszólagos clearance-szel (a clearance a testtömeg növekedésével együtt nőtt) és a látszólagos eloszlási volumennel. A kor szintén befolyásolta mindkét paramétert. Ez a hatás kifejezett volt a fiatalabb csecsemők esetében, fokozatosan csökkent az életkor növekedésével, majd a körülbelül 4 éves korosztályban elhanyagolható mértékűvé vált.

Mindkét populációs farmakokinetikai analízisben körülbelül 20%-kal emelkedett a levetiracetám látszólagos clearance-e, amikor egy enziminduktor antiepileptikummal adták együtt.

**5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, genotoxicitási és karcinogén potenciálra vonatkozó – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A klinikai vizsgálatokban nem észlelt, de patkányoknál és – kisebb mértékben – egereknél a humán expozíció szintjéhez hasonló mértékű expozíció mellett a klinikai alkalmazás szempontjából is esetleg jelentős májeltéréseket észleltek (a máj súlyának növekedése, centrilobularis hypertrophia, zsíros infiltráció és a májenzimek szérumszintjének emelkedése), melyek adaptív válaszreakciónak felelnek meg.

Patkányoknál legfeljebb 1800 mg/ttkg/nap (a mg/m2 vagy expozíció alapján ajánlott maximális humán dózis hatszorosa) dózisig sem a szülőknél, sem az F1 generációnál nem figyeltek meg a hímek vagy nőstények fertilitására vagy szaporodására gyakorolt mellékhatásokat.

Két embryofoetalis fejlődésvizsgálatot (EFD) végeztek patkányokon 400, 1200 és 3600 mg/ttkg/nap dózisokkal. 3600 mg/ttkg/nap dózisnál a két EFD vizsgálat közül csupán az egyikben fordult elő a csontrendszeri változások/minor anomáliák enyhe emelkedésével járó magzati testtömegcsökkenés. Nem jelentkezett embrionális mortalitásra gyakorolt hatás és nem emelkedett a malformációk előfordulásának aránya sem. A NOAEL (káros hatás még nem észlelhető‑szint, No Observed Adverse Effect Level) 3600 mg/ttkg/nap volt a vemhes nőstény patkányok (a mg/m2 alapon számított maximális ajánlott humán dózis, vagyis MRHD 12-szerese,) és 1200 mg/ttkg/nap a magzatok esetében.

Négy embryofoetalis fejlődésvizsgálatot végeztek nyulakon, 200, 600, 800, 1200 és 1800 mg/ttkg/nap dózisok alkalmazásával. Az 1800 mg/ttkg/nap dózisszint markáns anyai toxicitást indukált, valamint a magzati testtömeg csökkenését idézte elő, amely nagyobb gyakorisággal fordul elő olyan foetusoknál, amelyeknél cardiovascularis/csontrendszeri anomáliák mutathatók ki. A NOAEL érték <200 mg/ttkg/nap volt az anyaállatoknál és 200 mg/ttkg/nap a magzatoknál (a mg/m2 alapon számított MRHD-nak megfelelő érték).

Egy peri- és postnatalis fejlődésvizsgálatot végeztek patkányoknál, a levetiracetám 70, 350 és 1800 mg/ttkg/nap dózisaival. Az elválasztásig az F0 nőstényekre, illetve az F1 utódok túlélésére, fejlődésére valamint növekedésére vonatkozó NOAEL ≥ 1800 mg/ttkg/nap volt (a mg/m2 alapon számított MRHD 6-szorosának megfelelő érték).

Újszülött és fiatal patkányokon és kutyákon végzett állatkísérletek során nem tapasztaltak mellékhatásokat a standard fejlődési és érési végpontok egyikét tekintve sem, 1800 mg/ttkg/nap dózisszintig (a mg/m2 alapon számított MHRD 6-17-szerese).

**6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

**6.1 Segédanyagok felsorolása**

Tabletta mag:

kroszkarmellóz-nátrium,

makrogol 6000,

vízmentes kolloid szilícium-dioxid,

magnézium-sztearát.

Filmbevonat:

poli(vinil-alkohol) – részlegesen hidrolizált

titán-dioxid (E171),

makrogol 3350,

talkum,

sárga vasoxid (E172).

**6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

**6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

**6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

**6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 db filmtablettát tartalmazó alumínium/PVC buborékcsomagolás, dobozban és 200 db (2 × 100 db) filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

100 × 1 db filmtablettát tartalmazó alumínium/PVC, adagonként perforált buborékcsomagolás dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

**6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brussels

Belgium

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2000. szeptember 29.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015. augusztus 20.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Keppra 750 mg filmtabletta

**2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

750 mg levetiracetámot tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag:

0,19 mg Sunset Yellow FCF (E110) színezéket tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

**3. GYÓGYSZERFORMA**

Filmtabletta.

Narancssárga, 18 mm-es, hosszúkás alakú, bemetszéssel ellátva, egyik oldalán „ucb” és „750” jelöléssel.

A tablettán lévő bemetszés csak a széttörés elősegítésére és a lenyelés megkönnyítésére szolgál, nem arra, hogy a készítményt egyenlő adagokra ossza.

**4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

**4.1 Terápiás javallatok**

A Keppra az újonnan diagnosztizált epilepsziában szenvedő, 16 éves kor feletti serdülők és felnőttek – másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő – parciális görcsrohamainak monoterápiában történő kezelésére javallt.

A Keppra kiegészítő kezelésként javallt:

* epilepsziában szenvedő felnőttek, serdülők, gyermekek és 1 hónapos kor feletti csecsemők – másodlagos generalizációval vagy anélkül fellépő – parciális görcsrohamainak kezelésére;
* juvenilis myoclonusos epilepsziában szenvedő felnőttek és 12 éves kor feletti gyermekek és serdülők myoclonusos görcsrohamainak kezelésére;
* idiopathiás generalizált epilepsziában szenvedő felnőttek és 12 éves kor feletti gyermekek és serdülők primer generalizált tónusos-clonusos görcsrohamainak kezelésére.

**4.2 Adagolás és alkalmazás**

Adagolás

*Parciális görcsrohamok*

Az ajánlott adagolás monoterápia (16 éves kor felett) és kiegészítő kezelés esetén megegyezik; az alábbiaknak megfelelően.

*Minden indikációra*

Felnőttek (≥18 éves) és 50 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű (12 és betöltött 18. életév közötti korú) gyermekek és serdülők számára

A kezdő terápiás dózis naponta 2 × 500 mg. Ez a dózis a kezelés első napjától kezdve alkalmazható. A lehetséges mellékhatások enyhítésére a kezelőorvos által végzett értékelés alapján a görcsrohamok csökkenésére alacsonyabb, napi 2×250 mg-os kezdő dózis is adható, ami két hét múlva naponta

2×500 mg-ra emelhető.

A terápiás válaszreakciótól és a tolerálhatóságtól függően a napi dózis 2 × 1500 mg-ig emelhető. A dózisok változtatása 2-4 hetente történhet, napi 2 × 250 mg-os vagy 2 × 500 mg-os emeléssel vagy csökkentéssel.

*50 kg-nál kisebb testtömegű (12 és betöltött 18. életév közötti korú) gyermekek és serdülők és 1 hónaposnál idősebb gyermekek számára*

Az orvosnak a testtömeg, az életkor és a dózis szerint a legmegfelelőbb gyógyszerformát, kiszerelést és hatáserősséget kell felírnia. A dózis testtömegen alapuló módosításával kapcsolatban olvassa el a *Gyermekek és serdülők* pontot.

A kezelés leállítása

Amennyiben a levetiracetám alkalmazását meg kell szakítani, ajánlatos a gyógyszer adását fokozatosan abbahagyni (*például* felnőtteknél és 50 kg feletti testtömegű serdülőknél: 2-4 hetente napi 2 × 500 mg‑os dóziscsökkentéssel; 6 hónaposnál idősebb csecsemőknél, gyermekeknél és az 50 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél: a dózis csökkentése nem lépheti túl a napi 2 × 10 mg/ttkg‑ot kéthetente: csecsemőknél [6 hónaposnál fiatalabbaknál]: a dózis csökkentése nem haladhatja meg a kéthetente napi 2 × 7 mg/ttkg ütemet).

Különleges betegcsoportok

*Idősek (65 éves és idősebb kor)*

Csak a vesekárosodásban szenvedő idős betegek kezelése során szükséges a terápia módosítása (lásd alább, a „Vesekárosodás” című bekezdést).

*Vesekárosodás*

A napi dózist egyénenként kell megállapítani, a vesefunkció alapján.

Felnőttek esetében a dózist az alábbi táblázatnak megfelelően kell módosítani. E dózis táblázat használatához szükség van a kreatinin-clearance (CLcr) becsült értékének ismeretére, ml/perc egységben kifejezve. A CLcr (ml/perc) becslése felnőttek és 50 kg vagy ezt meghaladó testtömegű serdülők számára a következő képlet segítségével történik a szérum-kreatininszint (mg/dl) mért értéke alapján:

[140-életkor(évek)] × testtömeg (kg)

CLcr (ml/perc) = ------------------------------------------ (× 0,85 nőknél)

72 × szérum-kreatininszint (mg/dl)

Ezután a CLcr-értékét a testfelülethez (BSA – body surface area) kell igazítani az alábbiak szerint:



Az alkalmazott dózis módosítása károsodott vesefunkciójú, 50 kg-nál nagyobb testtömegű, felnőtt és serdülő betegeknél:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Csoport | Kreatinin-clearance (ml/perc/1,73 m2) | Dózis és gyakoriság |
| Normális vesefunkció  Enyhe vesekárosodás  Közepesen súlyos vesekárosodás  Súlyos vesekárosodás  Végstádiumú vesebetegségben szenvedő, dialízis-kezelésben részesülő betegek (1) | ≥ 80  50-79  30-49  < 30  - | naponta 2 × 500-1500 mg  naponta 2 × 500-1000 mg  naponta 2 × 250-750 mg  naponta 2 × 250-500 mg  naponta 1 × 500-1000 mg (2) |

(1) A levetiracetám-kezelés első napján 750 mg-os telítő dózis ajánlott.

(2) A dialízist követően egy 250-500 mg-os kiegészítő dózis alkalmazása ajánlott.

Vesekárosodásban szenvedő gyermekeknél a levetiracetám dózisát a vesefunkció alapján módosítani kell, mivel a levetiracetám clearance-e a vesefunkció függvénye. Ez az ajánlás a vesekárosodásban szenvedő felnőtt betegekkel végzett vizsgálatokon alapszik.

A ml/perc/1,73 m2-ben mért CLcr fiatal serdülőknél, gyermekeknél és csecsemőknél a szérum-kreatininszint (mg/dl) meghatározásból számítható ki az alábbi képlet (Schwartz-képlet) segítségével.

               Testmagasság (cm) × ks

CLcr (ml/perc/1,73 m2) = --------------------------------------

                 Szérum-kreatininszint (mg/dl)

ks= 0,45 az időre született csecsemőknél 1 éves korig; ks= 0,55 a 13 évesnél fiatalabb gyermekeknél és a serdülő lányoknál; ks= 0,7 a fiú serdülőknél

Az alkalmazott dózis módosítása károsodott vesefunkciójú csecsemőknél, gyermekeknél és 50 kg alatti testtömegű serdülő betegeknél:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Csoport | Kreatinin-clearance (ml/perc/1,73 m2) | Dózis és gyakoriság (1) | |
| 1 hónapos és a 6 hónapos kort még be nem töltött csecsemők | 6 - 23 hónap közötti korú csecsemők, gyermekek és 50 kg testtömeg alatti serdülők |
| Normális | ≥ 80 | naponta 2 × 7-21 mg/ttkg (0,07-0,21 ml/ttkg) | naponta 2 × 10-30 mg/ttkg  (0,10-0,30 ml/ttkg) |
| Enyhe | 50-79 | naponta 2 × 7-14 mg/ttkg  (0,07-0,14 ml/ttkg) | naponta 2 × 10-20 mg/ttkg  (0,10-0,20 ml/ttkg) |
| Közepes | 30-49 | naponta 2× 3,5‑10,5 mg/ttkg (0,035‑0,105 ml/ttkg) | naponta 2 × 5-15 mg/ttkg  (0,05-0,15 ml/ttkg) |
| Súlyos | < 30 | naponta 2 × 3,5-7 mg/ttkg  (0,035-0,07 ml/ttkg) | naponta 2 × 5-10 mg/ttkg  (0,05-0,10 ml/ttkg) |
| Végstádiumú vesebetegségben szenvedő, dialízis kezelésben részesülő betegek | -- | naponta 1 × 7-14 mg/ttkg  (0,07-0,14 ml/ttkg) (2) (4) | naponta 1 × 10-20 mg/ttkg  (0,10-0,20 ml/ttkg) (3) (5) |

(1) A Keppra belsőleges oldatot a 250 mg alatti dózisoknál kell alkalmazni, olyan dózisoknál, amelyek nem többszörösei a 250 mg-nak, amikor az ajánlott dózis nem biztosítható több tabletta bevételével, valamint olyan betegek esetében, akik nem képesek lenyelni a tablettákat.

(2) A levetiracetám-kezelés első napján 10,5 mg/ttkg (0,105 ml/ttkg) telítő dózis ajánlott.

(3) A levetiracetám-kezelés első napján 15 mg/ttkg (0,15 ml/ttkg) telítő dózis ajánlott.

(4) A dialízist követően egy 3,5-7 mg/ttkg-os (0,035-0,07 ml/ttkg) kiegészítő dózis alkalmazása ajánlott.

(5) A dialízist követően egy 5-10 mg/ttkg-os (0,05-0,10 ml/ttkg) kiegészítő dózis alkalmazása ajánlott.

*Májkárosodás*

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban nem szükséges a dózis módosítása. Súlyos májkárosodásban a kreatinin-clearance a valóságosnál enyhébbnek mutatja a vesekárosodás mértékét. Emiatt 60 ml/perc/1,73 m2 alatti kreatinin-clerance-értékek esetében a napi fenntartó dózis 50 %-os csökkentése ajánlott.

Gyermekek és serdülők

Az orvosnak az életkornak, a testtömegnek és a dózisnak legmegfelelőbb gyógyszerformát, kiszerelést és hatáserősséget kell felírnia.

A tabletta gyógyszerformát nem adaptálták csecsemőknél és 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél való alkalmazásra. Ebben a populációban a Keppra belsőleges oldat az ajánlott gyógyszerforma. A rendelkezésre álló tabletták hatáserőssége továbbá nem megfelelő a 25 kg‑nál kisebb testtömegű gyermekek kezdő terápiájára, olyan betegek számára, akik nem képesek lenyelni a tablettákat, valamint a 250 mg alatti dózisok alkalmazására. A fenti esetek mindegyikében a Keppra belsőleges oldatot kell alkalmazni.

*Monoterápia*

A monoterápiában alkalmazott Keppra-kezelés biztonságosságát és hatásosságát 16 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

*Újonnan diagnosztizált, másodlagos generalizációt mutató vagy nem mutató epilepsziában szenvedő, legalább 50 kg* testtömegű *serdülők (16 és betöltött 18. életév közötti korú), akiknél parciális görcsrohamok jelentkeznek.*

Kérjük, olvassa el a fenti, legalább 50 kg testtömegű *felnőttekre (≥18 évesek) és a 12 évesnél idősebb gyermekekre és serdülőkre (12 és betöltött 18. életév közötti korú) vonatkozó részt*.

*Adjuváns kezelés 6-23 hónapos csecsemők, gyermekek (2 és betöltött 11. életév közötti korú) és 50 kg-nál kisebb testtömegű (12 és betöltött 18. életév közötti korú) gyermekek és serdülők számára*

Csecsemőknél és 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél a Keppra belsőleges oldat az ajánlott gyógyszerforma.

6 éves vagy annál idősebb gyermekeknél a Keppra belsőleges oldatot kell alkalmazni a 250 mg alatti dózisoknál kell alkalmazni, olyan dózisoknál, amelyek nem többszörösei a 250 mg-nak, amikor az ajánlott dózis nem biztosítható több tabletta bevételével, valamint az olyan betegeknél, akik nem képesek lenyelni a tablettákat.

A legkisebb hatásos dózist kell alkalmazni minden indikációnál. 25 kg testtömegű gyermekek vagy serdülők esetén az ajánlott kezdő dózis naponta 2 × 250 mg, a maximális napi dózis pedig 2 × 750 mg.

A legalább 50 kg testtömegű gyermekek dózisa megegyezik a felnőttek dózisával minden javallat esetén.

Kérjük, olvassa el a fenti, legalább 50 kg testtömegű *felnőttekre (≥18 évesek) és a 12 évesnél idősebb gyermekekre és serdülőkre (12 és betöltött 18. életév közötti) vonatkozó részt* minden javallat esetén.

*Kiegészítő kezelés 1 hónapos életkornál idősebb, 6 hónaposnál fiatalabb csecsemők számára*

A számukra ajánlott gyógyszerforma a belsőleges oldat.

Az alkalmazás módja

A filmtablettát szájon át kell bevenni, és megfelelő mennyiségű folyadékkal lenyelni. A tabletta étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető. A szájon át történő alkalmazást követően előfordulhat, hogy a levetiracetám keserű íze érezhető. A napi dózist két, egyenlően elosztott dózisban kell bevenni.

**4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy más pirrolidon-származékkal, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

**4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél szükséges lehet a levetiracetám dózisának módosítása. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az alkalmazandó dózis megválasztása előtt ajánlatos a vesefunkció vizsgálata (lásd 4.2 pont).

Akut vesekárosodás

A levetiracetám alkalmazásához nagyon ritkán akut vesekárosodás társult, melynek a megjelenési ideje néhány nap és hónap közé esett.

Vérsejtszám

A levetiracetám alkalmazásával összefüggésben általában a kezelés kezdetekor, ritkán a vérsejtszámok csökkenését (neutropenia, agranulocytosis, leukopenia, thrombocytopenia és pancytopenia) írták le. Teljes vérképvizsgálat ajánlott azoknál a betegeknél, akik nagyfokú gyengeséget, lázat, visszatérő fertőzéseket, vagy véralvadási zavarokat tapasztalnak (lásd 4.8 pont).

Öngyilkosság

Antiepileptikumokkal (többek között levetiracetámmal) kezelt betegeknél öngyilkosságot, öngyilkossági kísérletet, öngyilkossági gondolatokat és viselkedést jelentettek. Antiepileptikumok randomizált, placebokontrollos vizsgálatainak metaanalízise az öngyilkossági gondolatok és viselkedés kismértékben emelkedett kockázatát mutatta ki. Ezen kockázat mechanizmusa nem ismert.

Ennek következtében a betegeknél folyamatosan ellenőrizni kell a depressio és/vagy öngyilkossági gondolatok és viselkedés jeleit, és fontolóra kell venni a megfelelő kezelést. A betegek (és a betegek gondozóinak) figyelmét fel kell hívni arra, hogy kérjenek orvosi tanácsot, amennyiben a depressio és/vagy öngyilkossági gondolatok vagy viselkedés jelei lépnének fel.

Rendellenes és agresszív viselkedés

A levetiracetám pszichotikus tüneteket és viselkedési rendellenességeket okozhat, ideértve az ingerlékenységet és az agresszivitást. A levetiracetámmal kezelt betegeket monitorozni kell olyan pszichiátriai tünetek kialakulása tekintetében, amelyek fontos hangulati és/vagy személyiségváltozásra utalnak. Ha ilyen viselkedést észlel, fontolóra kell venni a kezelés módosítását vagy a fokozatos abbahagyását. Ha fontolóra veszi az abbahagyást, kérjük, olvassa el a 4.2 pontot.

A rohamok súlyosbodása

Mint más típusú epilepszia elleni gyógyszerek, a levetiracetám is növelheti ritkán a rohamok gyakoriságát vagy súlyosságát. Ezt a paradox hatást legtöbbször a levetiracetám alkalmazásának kezdetétől vagy a dózis növelésétől számított egy hónapon belül jelentették, és a gyógyszer abbahagyásával vagy a dózis csökkentésével visszafordítható volt. A betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy az epilepszia súlyosbodása esetén azonnal beszéljenek kezelőorvosukkal.

A feszültségfüggő nátriumcsatorna 8-as alfa-alegységének (SCN8A) mutációival rendelkező epilepsziás betegeknél például a hatásosság hiányáról vagy a rohamok súlyosbodásáról számoltak be.

Elektrokardiogram QT-intervallum megnyúlása

Ritka esetekben az EKG-n a QT-intervallum megnyúlását észlelték a forgalomba hozatalt követően előforduló mellékhatások jelentése során. A levetiracetámot óvatosan kell alkalmazni a QTc-intervallum megnyúlásában szenvedő betegek kezelésekor, a QTc-intervallumot befolyásoló gyógyszerekkel egyidejűleg kezelt betegeknél vagy azoknál a betegeknél, akiknél releváns, eleve meglévő szívbetegség vagy elektrolitzavar áll fenn.

Gyermekek

A tabletta gyógyszerforma nem megfelelő csecsemőknél és 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél történő alkalmazásra.

A gyermekekre vonatkozóan rendelkezésre álló adatok nem utalnak arra, hogy a készítmény befolyásolná a növekedést, illetve pubertást. Gyermekeknél a tanulásra, növekedésre, endokrin funkciókra, pubertásra és gyermekvállalásra gyakorolt hosszú távú hatások azonban továbbra is ismeretlenek.

Segédanyagok

A Keppra 750 mg filmtabletta E110 színezéket tartalmaz, ami allergiás reakciót válthat ki.

Nátrium

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

**4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók**

Antiepileptikumok

Felnőttekkel végzett klinikai vizsgálatokból származó premarketing adatok szerint a levetiracetám nem befolyásolja a vizsgált egyéb antiepileptikumok (fenitoin, karbamazepin, valproinsav, fenobarbitál, lamotrigin, gabapentin és primidon) szérumkoncentrációját, továbbá ezek a gyógyszerek sem befolyásolják a levetiracetám farmakokinetikáját.

A felnőttekhez hasonlóan a 60 mg/ttkg/nap dózisszintig terjedő levetiracetám dózisokkal kezelt gyermekeknél sem találtak a gyógyszerkészítmények közötti, klinikailag szignifikáns kölcsönhatásokra utaló bizonyítékot.

Epilepsziában szenvedő (4 és betöltött 18. életév közötti korú) gyermekeknél és serdülőknél észlelt farmakokinetikai kölcsönhatások retrospektív elemzése megerősítette, hogy a szájon át adott levetiracetámmal végzett kiegészítő kezelés nem befolyásolja az egyidejűleg adott karbamazepin és valproát egyensúlyi szérumkoncentrációit. Az adatok azonban arra utalnak, hogy az enzimindukciót okozó antiepileptikumokat szedő gyermekeknél 20%-kal magasabb a levetiracetám clearance-e. A dózis módosítása nem szükséges.

Probenecid

A renalis tubularis szekréciót gátló probenecid (napi 4 × 500 mg-os dózisban) csökkenti a levetiracetám elsődleges metabolitjának renalis clearance-ét, magáét a levetiracetámét azonban nem befolyásolja. Mindazonáltal az említett metabolit koncentrációja alacsony marad.

Metotrexát

Levetiracetám és metotrexát egyidejű alkalmazásakor a metotrexát clearance-ének csökkenését jelentették, aminek következtében a potenciálisan toxikus szintekig emelkedett/tartósan magas metotrexát-koncentrációt mértek a vérben. A vér metotrexát- és levetiracetám-szintjét gondosan monitorozni kell azoknál a betegeknél, akiket ezzel a két gyógyszerrel egyidejűleg kezelnek.

Orális fogamzásgátlók és egyéb farmakokinetikai interakciók

A levetiracetám napi 1000 mg-os dózisban alkalmazva nem befolyásolta az orális fogamzásgátlók (etinilösztradiol és levonorgesztrel) farmakokinetikáját; az endokrin paraméterekben (luteinizáló hormon és progeszteron) sem volt változás. A napi 2000 mg dózisú levetiracetám nem befolyásolta a digoxin és a warfarin farmakokinetikáját; nem változtatta meg a prothrombin-időt sem. Digoxinnal, orális fogamzásgátlókkal, illetve warfarinnal együtt történő alkalmazása nem befolyásolta a levetiracetám farmakokinetikáját.

Hashajtók

Izolált esetekben a levetiracetám csökkent hatásosságáról számoltak be, amikor az ozmotikusan ható makrogol hashajtót egyidejűleg alkalmazták szájon át adott levetiracetámmal. Ezért a makrogolt nem szabad szájon át alkalmazni a levetiracetám bevétele előtt, illetve után egy órán belül.

Ételek és alkohol

Az étkezés nem befolyásolta a levetiracetám felszívódását, annak sebességét azonban enyhén csökkentette.

A levetiracetám és az alkohol kölcsönhatására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

**4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőket szakorvosi tanácsadásban kell részesíteni. A levetiracetám-kezelés szükségességét felül kell vizsgálni, ha egy nő terhességet tervez. Mint minden antiepileptikus gyógyszer esetében, a levetiracetám alkalmazásának hirtelen megszakítása is kerülendő, mert ez áttöréses rohamokat eredményezhet, melyek mind az anyára, mind a születendő gyermekre nézve súlyos következményekkel járhatnak. Amikor csak lehetséges, a monoterápiát kell előnyben részesíteni, mivel az egyidejűleg több antiepileptikummal végzett kezelés, az adott antiepileptikumoktól függően, a veleszületett malformációk magasabb kockázatával járhat a monoterápiához képest.

Terhesség

A forgalomba hozatalt követően gyűjtött nagy mennyiségű adat levetiracetám monoterápiában részesülő terhes nőkről (több mint 1800, amelyek közül több mint 1500-nál az expozíció az 1. trimeszter során következett be) nem utal a jelentős veleszületett malformációk kockázatának növekedésére. Csak korlátozott mennyiségű bizonyíték áll rendelkezésre az intrauterin Keppra-monoterápiának kitett gyermekek idegrendszeri fejlődéséről. Ugyanakkor, a jelenlegi (körülbelül 100 gyermek bevonásával végzett) epidemiológiai vizsgálatok nem utalnak az idegrendszer fejlődési zavarainak vagy késedelmes fejlődésének megnövekedett kockázatára.

A levetiracetám terhesség alatt akkor alkalmazható, ha alapos értékelést követően megállapították, hogy klinikailag indokolt. Ebben az esetben a legalacsonyabb hatásos dózis ajánlott.

A terhesség alatti élettani változások hatással lehetnek a levetiracetám koncentrációjára. A terhesség ideje alatt a levetiracetám plazmakoncentrációinak csökkenését figyelték meg. Ez a csökkenés a harmadik trimeszterben kifejezettebb (a terhesség előtti kiindulási koncentráció maximum 60%-a). Biztosítani kell a levetiracetámmal kezelt terhes nők megfelelő klinikai kezelését.

Szoptatás

A levetiracetám kiválasztódik az anyatejbe. Emiatt a szoptatás nem ajánlott.

Ha azonban a szoptatás ideje alatt levetiracetám-kezelésre van szükség, a szoptatás fontosságának figyelembe vételével mérlegelni kell a kezelés előny/kockázat arányát, .

Termékenység

Állatkísérletekben nem figyeltek meg termékenységre gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont). Klinikai adatok nem állnak rendelkezésre, humán vonatkozásban a lehetséges kockázat nem ismert.

* 1. **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A levetiracetám kismértékben vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az egyéni érzékenységben fennálló esetleges különbségek miatt egyes betegek, főként a terápia kezdetén vagy a dózis emelését követően álmosságot vagy egyéb központi idegrendszeri tüneteket észlelhetnek. Emiatt ajánlatos az óvatosság olyan esetekben, amikor a betegeknek gyakorlottságot igénylő feladatokat kell teljesíteniük, például gépjárművezetéskor vagy gépek kezelésekor. A betegek lehetőleg ne vezessenek gépjárművet, illetve ne kezeljenek gépeket mindaddig, amíg be nem bizonyosodik, hogy a kezelés nem befolyásolja az ilyen tevékenységek végzéséhez szükséges képességeiket.

**4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a nasopharyngitis, a somnolentia, a fejfájás, a fáradtság és a szédülés voltak. Az alábbiakban ismertetett mellékhatásprofil valamennyi vizsgált indikációban végzett, placebokontrollos klinikai vizsgálatok összesített elemzésén alapszik, melyekben összesen 3416 beteget kezeltek levetiracetámmal. Ezeket az adatokat a levetiracetámmal végzett hasonló, nyílt, kiterjesztéses vizsgálatok, valamint a forgalomba hozatal utáni tapasztalatok egészítik ki. A levetiracetám biztonságossági profilja általában hasonló volt a különböző korcsoportok (felnőttek, valamint gyermekek és serdülők) és a jóváhagyott epilepszia javallatok esetében.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Felnőttekkel, serdülőkkel, gyermekekkel és 1 hónaposnál idősebb csecsemőkkel végzett klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatal utáni tapasztalatok alapján bejelentett mellékhatások listáját az alábbi táblázat ismerteti, szervrendszerek és előfordulási gyakoriság szerinti csoportosításban. A mellékhatások felsorolása csökkenő súlyossági sorrendben történik, és az előfordulási gyakoriságuk meghatározása a következő: nagyon gyakori (≥1/10); gyakori (≥1/100 ‑<1/10); nem gyakori (≥1/1000 ‑<1/100); ritka (≥1/10 000 ‑<1/1000) és nagyon ritka (<1/10 000).

| Szervrendszerenkénti  csoportosítás  MedDRA szerint | Gyakorisági kategória | | | | | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Nagyon gyakori | | Gyakori | | Nem gyakori | | Ritka | | Nagyon ritka | |
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések | Nasopharyngitis | |  | |  | | Fertőzés | |  | |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek |  | |  | | Thrombocytopenia, leukopenia | | Pancytopenia,neutropenia,  agranulocytosis | |  | |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek |  | |  | |  | | Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS)(1),  túlérzékenység  (beleértve az angiooedemát és az anaphylaxiát is) | |  | |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek |  | | Anorexia | | Testtömegcsökkenés, testtömeg-növekedés | | Hyponatraemia | |  | |
| Pszichiátriai kórképek |  | | Depressio, ellenséges magatartás/ agresszivitás, szorongás,  insomnia, idegesség/ingerlékenység | | Öngyilkossági kísérlet, öngyilkossági gondolatok,pszichotikus zavar, szokatlan viselkedés, hallucináció, düh, zavartság, pánikroham, érzelmi labilitás/hangulat-ingadozások, izgatottság | | Befejezett öngyilkosság, személyiségzavar, gondolkodási zavarok, delirium | | Obszesszív-kompulzív zavar(2) | |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek | Somnolentia, fejfájás | | Convulsio, egyensúlyzavar, szédülés, letargia, tremor | | Amnesia, memóriazavar, koordinációs zavar /ataxia, paraesthesia, figyelemzavar | | Choreoathetosis, dyskinesia, hyperkinesia, járászavar, encephalopathia,  rohamok súlyosbodása  neuroleptikus malignus szindróma(3) | |  | |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek |  | |  | | Diplopia, homályos látás | |  | |  | |
| A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei |  | | Vertigo | |  | |  | |  | |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek |  | |  | |  | | Az elektrokardiogramon a QT-intervallum megnyúlása | |  | |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek |  | | Köhögés | |  | |  | |  | |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek |  | | Hasi fájdalom, diarrhoea, dyspepsia, hányás, nausea | |  | | Pancreatitis | |  | |
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek |  | |  | | A májfunkciós vizsgálatok kóros eredménye | | Májelégtelenség, hepatitis | |  | |
|  |  | |  | |  | |  | |  | |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei |  | | Bőrkiütés | | Alopecia, ekcéma, pruritus | | Toxicus epidermalis necrolysis, Stevens–Johnson-szindróma, erythema multiforme | |  | |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei |  | |  | | Izomgyengeség, myalgia | | Rhabdomyolysis és a szérum kreatinfoszfokináz-szint emelkedése(3) | |  | |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek | |  | |  | |  | | Akut vesekárosodás | |  |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók |  | | Asthenia/fáradtság | |  | |  | |  | |
| Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények |  | |  | | Sérülés | |  | |  | |

(1) Lásd az Egyes mellékhatások leírását.

(2) A forgalomba hozatalt követő felügyelet során nagyon ritka esetekben megfigyelték obszesszív-kompulzív zavarok (OCD) kialakulását olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében OCD vagy pszichiátriai betegség szerepelt.

(3) A gyakoriság jelentősen magasabb a japán betegeknél, mint a nem japán betegeknél.

Egyes mellékhatások leírása

*Többszervi túlérzékenységi reakciók*

Ritkán többszervi túlérzékenységi reakciókról (más néven eozinofíliás és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció, DRESS) számoltak be levetiracetámmal kezelt betegeknél. A klinikai manifesztációk a kezelés megkezdése után 2–8 héttel alakulhatnak ki. Ezek a reakciók változóan fejeződnek ki, de jellemzően lázzal, bőrkiütéssel, arcödémával, nyirokcsomó-gyulladással, hematológiai eltérésekkel járnak, illetve járhatnak különböző szervrendszerek, főként a máj érintettségével. Többszervi túlérzékenységi reakció gyanúja esetén a levetiracetám alkalmazását abba kell hagyni.

Nagyobb az anorexia kockázata, ha a levetiracetámot topiramáttal együtt adják.

Több alopeciás esetben gyógyulást tapasztaltak a levetiracetám alkalmazásának abbahagyásakor.

Egyes pancytopeniás esetekben csontvelő-szuppressziót észleltek.

Encephalopathiás esetek általában a kezelés elején fordultak elő (néhány naptól néhány hónapig) és a kezelés abbahagyása után reverzibilisek voltak.

Gyermekek és serdülők

Összesen 190, 1 hónapos és 4 éves kor közötti beteget kezeltek levetiracetámmal a placebokontrollos és nyílt, kiterjesztéses vizsgálatokban. Közülük 60 beteg placebokontrollos vizsgálatokban részesült levetiracetám-kezelésben. A 4-16 éves korúak esetében összesen 645 beteget kezeltek levetiracetámmal a placebokontrollos és nyílt, kiterjesztéses vizsgálatokban. Közülük 233 beteg placebokontrollos vizsgálatokban részesült levetiracetám-kezelésben. A fenti adatokat mindkét említett gyermekgyógyászati korcsoportban kiegészítik a levetiracetám forgalomba hozatal utáni alkalmazásával nyert tapasztalatok.

Végeztek továbbá egy, a forgalomba hozatalt követő gyógyszerbiztonsági vizsgálatot is 101, 12 hónaposnál fiatalabb csecsemő bevonásával. Az epilepsziában szenvedő, 12 hónaposnál fiatalabb csecsemők esetében nem állapítottak meg új gyógyszerbiztonsági aggályt a levetiracetám alkalmazásával kapcsolatban.

A levetiracetám mellékhatásprofilja általában hasonló volt a különböző korcsoportok (felnőttek, valamint gyermekek és serdülők) és a jóváhagyott epilepszia javallatok esetében. A gyermekeknél és serdülőknél végzett placebokontrollos klinikai vizsgálatokban nyert gyógyszerbiztonságossági eredmények összhangban voltak a levetiracetám felnőtteknél tapasztalt biztonságossági profiljával, a viselkedési és a pszichiátriai mellékhatások kivételével, amelyek gyermekeknél gyakoribbak voltak, mint felnőtteknél. A 4-16 éves gyermekeknél és serdülőknél a hányás (nagyon gyakori, 11,2%), az izgatottság (gyakori, 3,4%), a hangulatingadozások (gyakori, 2,1%), az érzelmi labilitás (gyakori, 1,7%), az agresszivitás (gyakori, 8,2%), a szokatlan viselkedés (gyakori, 5,6%) és a letargia (gyakori, 3,9%) gyakrabban fordult elő, mint a többi korcsoportban vagy az összesített biztonságossági profilban. Az 1 hónapos és 4 éves kor közötti csecsemők és gyermekek esetében az ingerlékenységet (nagyon gyakori, 11,7%) és a koordinációs zavart (gyakori, 3,3%) gyakrabban jelentették, mint a többi korcsoportban vagy az összesített biztonságossági profilban.

Egy kettős vak, placebokontrollos, non-inferioritás igazolására tervezett, gyermekgyógyászati biztonságossági vizsgálatban a levetiracetám kognitív és neuropszichológiai hatását elemezték 4-16 éves, parciális görcsrohamokban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél. Azt állapították meg, hogy a levetiracetám nem különbözött („nem rosszabb, mint” – non-inferior) a placebótól a Leiter-R-féle figyelem és memória, összetett memóriavizsgálat (Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite) kiindulási pontszámaihoz képest mért változás alapján a protokoll szerinti betegcsoportban. A viselkedési és emocionális funkcióhoz kapcsolódó eredmények romlást jeleztek a levetiracetám‑kezelés alatt álló betegeknél az agresszív viselkedés terén, amelyet validált ellenőrző listával (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist) végzett, szabványos és szisztematikus méréssel mutattak ki. Azoknál a betegeknél azonban, akik a levetiracetámot a hosszú távú, nyílt, követéses vizsgálatban is tovább szedték, általában nem tapasztaltak állapotromlást a viselkedési és emocionális funkció terén, nevezetesen, az agresszív viselkedéssel kapcsolatos mérési eredmények nem romlottak a kiindulási eredményekhez képest.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) található elérhetőségek [valamelyikén](https://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/10/WC500133159.xls) keresztül.

**4.9 Túladagolás**

Tünetek

A Keppra túladagolási eseteiben somnolentia, agitatio, agresszivitás, tudatzavar, légzésdepressio és coma fordult elő.

A túladagolás kezelése

Akut túladagoláskor gyomormosás vagy hánytatás végezhető. A levetiracetámnak nincs specifikus antidotuma. A túladagolás kezelése tüneti jellegű, sor kerülhet hemodialízisre is. A művese extrakciós hatékonysága 60%-os a levetiracetám és 74%-os az elsődleges metabolit esetében.

**5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

**5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: antiepileptikumok, egyéb antiepileptikumok, ATC kód: N03AX14

A hatóanyag, a levetiracetám egy pirrolidon-származék (az α-etil-2-oxo-1-pirrolidin-acetamid S‑enantiomerje), kémiai szempontból nem áll rokonságban egyetlen jelenleg forgalomban lévő antiepileptikum hatóanyagával sem.

Hatásmechanizmus

A levetiracetám hatásmechanizmusa még nem teljesen tisztázott. Az *in vitro* és az *in vivo* vizsgálatok arra utalnak, hogy a levetiracetám nem változtatja meg az alapvető sejtfunkciókat és a normális neurotranszmissziót.

*In vitro* vizsgálatok szerint a levetiracetám oly módon hat az intraneuronális Ca2+-szintekre, hogy részlegesen gátolja az N-típusú Ca2+-áramokat, valamint csökkenti a Ca2+-felszabadulást az intraneuronális raktárakból. Emellett részlegesen gátolja a GABA és a glicin által szabályozott áramokban a cink és a β-carbolinok indukálta csökkenést. *In vitro* vizsgálatokban kimutatták továbbá, hogy rágcsálók agyszövetében a levetiracetám egy specifikus helyhez kötődik. Ez a kötőhely a synapticus vesicularis protein 2A, amely ismereteink szerint szerepet játszik a vesicula fúzióban és a neurotranszmitter exocitózisban. A levetiracetámnak és analógjainak a synapticus vesicularis protein 2A-hoz történő kötődési affinitási sorrendje korrelációt mutat az epilepszia egér audiogén modelljében tapasztalható görcsgátló hatékonyságukkal. E megfigyelés alapján úgy tűnik, hogy a levetiracetám és a synapticus vesicularis protein 2A közötti kölcsönhatás szerepet játszik a gyógyszer antiepileptikus hatásmechanizmusában.

Farmakodinámiás hatások

Állatkísérletes modelleken a levetiracetám a parciális és elsődlegesen generalizált görcsrohamok széles tartományában gátolja meg a görcsök fellépését anélkül, hogy prokonvulzív hatást fejtene ki. Elsődleges metabolitja inaktív. Embernél az epilepszia parciális és generalizált formáiban egyaránt (epileptiform kisüléseknél, illetve fotoparoxizmális válaszreakcióban) igazolódott a levetiracetám farmakológiai profilja alapján várható széles hatásspektrum.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

*Kiegészítő kezelés epilepsziában szenvedő felnőttek, serdülők gyermekek és 1 hónaposnál idősebb csecsemők- másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő – parciális görcsrohamainak kezelésére*

Felnőtteknél a napi 1000 mg-os, 2000 mg-os illetve 3000 mg-os, két egyenlő részre elosztott dózisban alkalmazott levetiracetám hatásosságát 3, kettős vak, placebokontrollos, legfeljebb 18 hetes kezelési időtartamú vizsgálatban igazolták. Egy összesített adatokon végzett elemzés szerint azon betegek százalékos aránya, akiknél az alapértékhez képest 50%-kal vagy nagyobb mértékben csökkent a parciális görcsrohamok hetenkénti gyakorisága stabil dózis mellett (12/14 hétig) 27,7 %, 31,6% illetve 41,3% volt a sorrendben 1000, 2000 illetve 3000 mg levetiracetámmal kezelt betegeknél, a placebót kapó betegek esetében pedig ez az érték 12,6% volt.

Gyermekek és serdülők

Gyermekeknél és serdülőknél (4-16 éves) a levetiracetám hatásosságát egy kettős vak, placebokontrollos, 14 hetes terápiás időtartamú vizsgálatban igazolták, amelybe 198 beteget vontak be. Ebben a vizsgálatban a betegek napi 60 mg/ttkg-os fix dózisban kapták a levetiracetámot (napi kétszeri adagolásban).

A levetiracetámmal kezelt betegek 44,6%-ánál, míg a placebót kapó betegek 19,6%-ánál csökkent a kiindulási értékhez képest legalább 50%-kal a parciális görcsrohamok hetenkénti gyakorisága. A tovább folytatott, hosszan tartó kezelés mellett a betegek 11,4%-a legalább 6 hónapig, 7,2%-uk pedig legalább 1 évig rohammentes volt.

Gyermekeknél (1 hónapos és 4 évesnél fiatalabb) a levetiracetám hatásosságát egy kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban értékelték, amelybe 116 beteget vontak be, akiket 5 napig kezeltek. Ebben a vizsgálatban a betegeknek naponta 20 mg/ttkg, 25 mg/ttkg, 40 mg/ttkg vagy 50 mg/ttkg belsőleges oldatot írtak fel a kor szerinti titrációs sémának megfelelően. A vizsgálatban a 20 mg/ttkg/nap dózist 40 mg/ttkg/nap dózisra emelték, 1 hónapostól a 6 hónapos kor betöltéséig csecsemőknél, illetve 25 mg/ttkg/nap dózisról 50 mg/ttkg/nap dózisra a 6 hónaposnál idősebb csecsemők és 4 évesnél fiatalabb gyermekek esetén. A teljes napi dózisot napi kétszeri dózisra osztva kapták.

A hatásosság elsődleges fokmérője a válaszarány volt (a betegek azon százaléka, akiknél a kiinduláshoz képest 50%‑nál nagyobb arányban csökkent a napi átlagos parciális görcsrohamok előfordulási gyakorisága), amit egy 48 órás video-EEG‑t használó „vak”, központi leolvasó értékelt. A hatásossági analízisbe 109, olyan beteget vontak be, akik mind a vizsgálat megkezdésekor, mind az értékelési periódusok alatt legalább 24 órán keresztüli video-EEG megfigyelés alatt álltak. A levetiracetámmal kezelt betegek 43,6%-a, illetve a placebót szedők 19,6%-a volt kezelésre reagálónak tekinthető. Az eredmények minden korcsoportban konzisztensek. Folyamatos, hosszú távú kezelés mellett a betegek 8,6%-a volt legalább 6 hónapig és 7,8%-uk volt legalább 1 évig rohammentes.

35, parciális görcsrohamokban szenvedő, 1 évesnél fiatalabb csecsemőt kezeltek placebokontrollos klinikai vizsgálatokban, akik közül csak 13 volt 6 hónaposnál fiatalabb,

*Monoterápia újonnan diagnosztizált epilepsziában szenvedő, 16 éves kor feletti betegek – másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő – parciális görcsrohamainak kezelésére*

A monoterápiában alkalmazott levetiracetám hatásosságát egy kettős vak, párhuzamos csoportú, szabályozott hatóanyag-leadású (CR – controlled release) karbamazepinnel történő „non-inferiority” összehasonlításban állapították meg, 576 újonnan vagy nemrégiben diagnosztizált epilepsziában szenvedő 16 éves vagy idősebb betegnél. Valamennyi beteg vagy nem-provokált parciális görcsrohamokban vagy csak generalizált tónusos-klónusos görcsrohamokban szenvedett. A betegeket napi 400 – 1200 mg karbamazepin CR-re vagy 1000 – 3000 mg levetiracetámra randomizálták, a kezelés időtartama pedig - a válaszreakciótól függően - legfeljebb 121 hét volt.

Hathónapos rohammentességet értek el a levetiracetámmal kezelt betegek 73,0%-a és a karbamazepin CR-rel kezelt betegek 72,8%-a esetében, a korrigált abszolút különbség a kezelések között 0,2% volt (95%-os CI: -7,8 8,2). A betegek több mint a fele maradt rohammentes 12 hónapon keresztül (56% a levetiracetámmal, illetve 58,5% a karbamazepin CR-rel kezelt betegek esetében).

Egy, a klinikai gyakorlatot tükröző vizsgálatban az egyidejűleg adott egyéb antiepileptikumo(ka)t el lehetett vonni korlátozott számú, a kiegészítő levetiracetám-kezelésre reagáló beteg esetében (69 felnőtt beteg közül 36-nál).

*Kiegészítő kezelés juvenilis myoclonusos epilepsziában szenvedő felnőttek és 12 éves kor feletti gyermekek és serdülők myoclonusos görcsrohamainak kezelésére*

A levetiracetám hatásosságát egy kettős vak, placebokontrollos, 16 hetes vizsgálatban igazolták, 12 éves vagy idősebb, különböző szindrómák formájában fellépő myoclonusos görcsrohamokkal járó idiopathiás generalizált epilepsziában szenvedő betegeknél. A betegek többsége juvenilis myoclonusos epilepsziában szenvedett.

Ebben a vizsgálatban a levetiracetám dózisa napi 3000 mg volt, 2 egyenlő részre elosztva.

A levetiracetámmal kezelt betegek 58,3%-ánál, illetve a placebót kapó betegek 23,3%-ánál csökkent hetenként legalább 50%-kal azon napok száma, amelyeken myoclonusos görcsrohamok léptek fel. A tovább folytatott, hosszan tartó kezelés mellett a betegek 28,6%-a legalább 6 hónapig, 21,0%-uk pedig legalább 1 évig volt myoclonusos görcsrohamoktól mentes.

*Kiegészítő kezelés idiopathiás generalizált epilepsziában szenvedő felnőttek és 12 éves kor feletti gyermekek és serdülők primer generalizált tónusos-clonusos görcsrohamainak kezelésére*

A levetiracetám hatásosságát állapították meg egy olyan kettős vak, placebokontrollos, 24-hetes vizsgálatban, amelybe különböző szindrómák (juvenilis myoclonusos epilepszia, juvenilis absence epilepszia, gyermekkori absence epilepszia, illetve ébredési grand mal görcsrohamokkal járó epilepszia) formájában fellépő primer generalizált tónusos-clonusos (PGTC) görcsrohamokkal járó idiopathiás generalizált epilepsziában szenvedő felnőtteket, serdülőket és – korlátozott számban – gyermekeket vontak be. Ebben a vizsgálatban a levetiracetám dózisa felnőtteknél és serdülőknél napi 3000 mg, gyermekeknél pedig napi 60 mg/ttkg volt, 2 egyenlő részre elosztva.

A levetiracetámmal kezelt betegek 72,2%-ánál, illetve a placebót kapóek 45,2%-ánál csökkent legalább 50%-kal a PGTC görcsrohamok hetenkénti gyakorisága. A tovább folytatott, hosszan tartó kezelés mellett a betegek 47,4%-a legalább 6 hónapig, 31,5%-uk pedig legalább 1 évig mentes volt a tónusos-clonusos görcsrohamoktól.

**5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A levetiracetám igen jól oldódó és permeábilis vegyület. Farmakokinetikai profilja lineáris, alacsony egyénen belüli és egyének közötti variabilitással. Ismételt alkalmazás esetén nem változik a gyógyszer clearance-e. A kinetikai mutatók nemre, rasszra és a cirkadián ritmusra vonatkozóan sem mutatnak lényeges különbséget. A Keppra farmakokinetikai jellemzői hasonlóak egészséges önkéntesek és epilepsziában szenvedő betegek esetében.

A gyógyszer teljes és lineáris felszívódása következtében a plazmaszintek előre megjósolhatók a levetiracetám mg/testtömegkg-ban kifejezett oralis dózisa alapján. Emiatt nincs szükség a levetiracetám plazmaszintjének monitorozására.

Szignifikáns korrelációt mutattak ki a nyálban és a plazmában mérhető koncentrációk között felnőtteknél és gyermekeknél (a nyál/plazma koncentráció aránya 1 és 1,7 között változott a tabletta esetében, valamint az adagolás után 4 órával a belsőleges oldat esetében).

Felnőttek és serdülők

Felszívódás

Orális alkalmazást követően a levetiracetám gyorsan felszívódik. Abszolút biológiai felhasznál-hatósága (bioavailability) közel 100%.

A plazma csúcskoncentrációt (Cmax) az adagolást követően 1,3 óra múlva éri el. Az egyensúlyi (steady-state) állapot napi kétszeri adagolás esetében 2 nap múlva áll be.

A plazma csúcskoncentráció (Cmax) értéke egyetlen 1000 mg-os dózis alkalmazását követően 31, napi 2 × 1000 mg-os ismételt adagolás esetén pedig 43 μg/ml.

A felszívódás mértékét sem az alkalmazott dózis, sem a táplálék nem befolyásolja.

Eloszlás

Ember esetében nem állnak rendelkezésre a gyógyszer szöveti eloszlására vonatkozó adatok.

Sem a levetiracetám, sem elsődleges metabolitja nem kötődik jelentős mértékben a plazmafehérjékhez (< 10%). A levetiracetám eloszlási térfogata körülbelül 0,5-0,7 l/ttkg, tehát a test teljes víztérfogatához igen közeli érték.

Biotranszformáció

Az emberi szervezetben a levetiracetám metabolizmusa nem jelentős mértékű. A metabolizmus legfőbb (a dózis 24%-át érintő) útja az acetamid csoport enzimatikus hidrolízise. Az elsődleges metabolit, az ucb L057 képződésében nem játszanak szerepet a máj citokróm P450 izoenzimjei. Az acetamid csoport hidrolízise számos szövetben mérhető, többek között a vérsejtekben is. Az ucb L057 metabolit farmakológiailag inaktív.

Két jelentéktelen metabolitot is azonosítottak. Egyikük (a dózis 1,6%-a) a pirrolidon gyűrű hidroxilációja, másikuk (a dózis 0,9%-a) pedig a pirrolidon gyűrű megnyílása révén keletkezik. Egyéb, eddig még nem azonosított komponensek csak a dózis 0,6%-át teszik ki.

Sem a levetiracetám, sem elsődleges metabolitja esetében nem bizonyították *in vivo* körülmények között az enantiomerek egymásba történő kölcsönös átalakulását.

*In vitro* a levetiracetám és elsődleges metabolitja nem gátolta a főbb humán citokróm P450 izoenzimek (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 és 1A2), a glükuronil transzferáz (UGT1A1 és UGT1A6) és az epoxid-hidroxiláz aktivitását. Ezen kívül *in vitro* a levetiracetám nem befolyásolja a valproinsav glükuronidációját sem.

Emberi májsejt-tenyészetben a levetiracetámnak alig vagy egyáltalán nincs hatása a CYP1A2-re, a SULT1E1-re, illetve az UGT1A1-re. A levetiracetám a CYP2B6 és a CYP3A4 enyhe indukcióját okozta. Az orális fogamzásgátlókra, a digoxinra és a warfarinra vonatkozó in vitro adatok és in vivo interakciós adatok arra utalnak, hogy nem várható jelentős enzimindukció in vivo. Emiatt valószínűtlen, hogy a Keppra interakcióba lépne más gyógyszerekkel, illetve fordítva.

Elimináció

Felezési ideje a plazmában 7 ± 1 óra, és ez nem változik sem a dózis, sem az alkalmazás módja, sem pedig az ismételt adagolás függvényében. Az átlagos teljes test clearance 0,96 ml/perc/ttkg volt.

A kiválasztás döntően a vizelettel történik, ami átlagosan a dózis 95%-át jelenti (körülbelül a dózis 93%-a ürül 48 órán belül). A széklettel csak a dózis 0,3%-a választódik ki.

Ismétlődő adagolás esetén a vizelettel történő kumulatív kiválasztódás során a levetiracetám 66%-a, illetve az elsődleges metabolit 24%-a ürül ki az első 48 óra alatt.

A levetiracetám és az ucb L057 renalis clearance-értéke 0,6, illetve 4,2 ml/perc/ttkg, ami arra utal, hogy a levetiracetám glomerularis filtrációval, majd ezt követő tubularis reabszorpcióval ürül, és hogy az elsődleges metabolit kiválasztásában a glomerularis filtráció mellett az aktív tubularis szekréció is szerepet játszik. A levetiracetám kiválasztása korrelációt mutat a kreatinin-clearance-szel.

Idősek

Idős betegeknél a felezési idő körülbelül 40%-kal megnő (10-11 órára). Ennek oka a vesefunkció romlása ebben a betegcsoportban (lásd a 4.2 pont).

Vesekárosodás

Mind a levetiracetám, mind elsődleges metabolitjának teljes test clearance-e korrelációt mutat a kreatinin-clearance-szel. Ajánlatos tehát a Keppra napi fenntartó dózisát közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban a kreatinin-clearance alapján módosítani (lásd a 4.2 pont).

Anuriás, a veseelégtelenség végstádiumában lévő felnőtt betegeknél a felezési idő körülbelül 25, illetve 3,1 óra volt a dialízisek közötti, illetve a dialízisek alatti periódusokban.

A levetiracetám frakcionális eltávolítása egy normál, 4 órás dialízis időszak alatt 51% volt.

Májkárosodás

Enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban nem észleltek lényeges változást a levetiracetám clearance-ben. A legtöbb súlyos májkárosodásban szenvedő betegnél a levetiracetám clearance több, mint 50%-kal csökkent az egyidejűleg fennálló vesekárosodás következtében (lásd a 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők

*Gyermekek (4-12 évesek)*

Egyszeri orális (20 mg/ttkg) levetiracetám-dózis (6-12 éves) epilepsziás gyermekeknek való adását követően a felezési idő 6 óra volt. A teljes test clearance körülbelül 30%-kal volt magasabb, mint felnőtt epilepsziás betegek esetében.

Ismétlődő orális adagolást (20-60 mg/ttkg/nap) követően (4-12 éves) epilepsziás gyermekeknél a levetiracetám gyorsan felszívódott. A plazma csúcskoncentrációt 0,5-1,0 órával az adagolást követően mérték. A plazma csúcskoncentrációk és a görbe alatti terület esetében lineáris és a dózissal arányos növekedést figyeltek meg. Az eliminációs felezési idő körülbelül 5 óra volt. A látszólagos teljes test clearance 1,1 ml/perc/ttkg volt.

*Csecsemők és gyermekek (1 hónapostól 4 éves korig)*

A 100 mg/ml belsőleges oldat egyetlen (20 mg/ttkg) dózisának adását követően (1 hónapos és 4 éves kor közötti) epilepsziás gyermekek esetében a levetiracetám gyorsan felszívódott, és a plazma csúcskoncentrációkat körülbelül 1 órával az adagolás után mérték. A farmakokinetikai eredmények azt mutatták, hogy a felezési idő rövidebb (5,3 óra) volt, mint felnőtteknél (7,2 óra), a látszólagos clearance pedig gyorsabb (1,5 ml/perc/ttkg) volt, mint felnőtteknél (0,96 ml/perc/ttkg).

Az 1 hónapos és 16 éves közötti korú betegekkel lefolytatott populációs farmakokinetikai analízisben a testtömeg jelentős mértékű összefüggést mutatott a látszólagos clearance-szel (a clearance a testtömeg növekedésével együtt nőtt) és a látszólagos eloszlási volumennel. A kor szintén befolyásolta mindkét paramétert. Ez a hatás kifejezett volt a fiatalabb csecsemők esetében, fokozatosan csökkent az életkor növekedésével, majd a körülbelül 4 éves korosztályban elhanyagolható mértékűvé vált.

Mindkét populációs farmakokinetikai analízisben körülbelül 20%-kal emelkedett a levetiracetám látszólagos clearance-e, amikor egy enziminduktor antiepileptikummal adták együtt.

**5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, genotoxicitási és karcinogén potenciálra vonatkozó – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A klinikai vizsgálatokban nem észlelt, de patkányoknál és – kisebb mértékben – egerekben a humán expozíció szintjéhez hasonló mértékű expozíció mellett a klinikai alkalmazás szempontjából is esetleg jelentős májeltéréseket észleltek (a máj súlyának növekedése, centrilobularis hypertrophia, zsíros infiltráció és a májenzimek szérumszintjének emelkedése), melyek adaptív válaszreakciónak felelnek meg.

Patkányoknál legfeljebb 1800 mg/ttkg/nap (a mg/m2 vagy expozíció alapján ajánlott maximális humán dózis hatszorosa) dózisig sem a szülőknél, sem az F1 generációnál nem figyeltek meg a hímek vagy nőstények fertilitására vagy szaporodására gyakorolt mellékhatásokat.

Két embryofoetalis fejlődésvizsgálatot (EFD) végeztek patkányokon 400, 1200 és 3600 mg/ttkg/nap dózisokkal. 3600 mg/ttkg/nap dózisnál a két EFD vizsgálat közül csupán az egyikben fordult elő a csontrendszeri változások/minor anomáliák enyhe emelkedésével járó magzati testtömegcsökkenés. Nem jelentkezett embrionális mortalitásra gyakorolt hatás és nem emelkedett a malformációk előfordulásának aránya sem. A NOAEL (káros hatás még nem észlelhető‑szint, No Observed Adverse Effect Level) 3600 mg/ttkg/nap volt a vemhes nőstény patkányok (a mg/m2 alapon számított maximális ajánlott humán dózis, vagyis MRHD 12-szerese,) és 1200 mg/ttkg/nap a magzatok esetében.

Négy embryofoetalis fejlődésvizsgálatot végeztek nyulakon, 200, 600, 800, 1200 és 1800 mg/ttkg/nap dózisok alkalmazásával. Az 1800 mg/ttkg/nap dózisszint markáns anyai toxicitást indukált, valamint a magzati testtömeg csökkenését idézte elő, amely nagyobb gyakorisággal fordul elő olyan foetusoknál, amelyeknél cardiovascularis/csontrendszeri anomáliák mutathatók ki. A NOAEL érték <200 mg/ttkg/nap volt az anyaállatoknál és 200 mg/ttkg/nap a magzatoknál (a mg/m2 alapon számított MRHD-nak megfelelő érték).

Egy peri- és postnatalis fejlődésvizsgálatot végeztek patkányoknál, a levetiracetám 70, 350 és 1800 mg/ttkg/nap dózisaival. Az elválasztásig az F0 nőstényekre, illetve az F1 utódok túlélésére, fejlődésére valamint növekedésére vonatkozó NOAEL ≥ 1800 mg/ttkg/nap volt (a mg/m2 alapon számított MRHD 6-szorosának megfelelő érték).

Újszülött és fiatal patkányokon és kutyákon végzett állatkísérletek során nem tapasztaltak mellékhatásokat a standard fejlődési és érési végpontok egyikét tekintve sem, 1800 mg/ttkg/nap dózisszintig (a mg/m2 alapon számított MHRD 6-17-szerese).

**6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

**6.1 Segédanyagok felsorolása**

Tabletta mag:

kroszkarmellóz-nátrium,

makrogol 6000,

vízmentes kolloid szilícium-dioxid,

magnézium-sztearát.

Filmbevonat:

poli(vinil-alkohol)– részlegesen hidrolizált

titán-dioxid (E171),

makrogol 3350,

talkum,

Sunset Yellow FCF alumínium lakk (E110).

vörös vasoxid (E172)

**6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

**6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

**6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

**6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

20, 30, 50, 60, 80, 100 db filmtablettát tartalmazó alumínium/PVC buborékcsomagolás, dobozban és 200 db (2 × 100 db) filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

100 × 1 db filmtablettát tartalmazó alumínium/PVC, adagonként perforált buborékcsomagolás dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

**6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brussels

Belgium

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2000. szeptember 29.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015. augusztus 20.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Keppra 1000 mg filmtabletta

**2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

1000 mg levetiracetámot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

**3. GYÓGYSZERFORMA**

Filmtabletta.

Fehér, 19 mm-es, hosszúkás alakú, bemetszéssel ellátva, egyik oldalán „ucb” és „1000” jelöléssel.

A tablettán lévő bemetszés csak a széttörés elősegítésére és a lenyelés megkönnyítésére szolgál, nem arra, hogy a készítményt egyenlő adagokra ossza.

**4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

**4.1 Terápiás javallatok**

A Keppra az újonnan diagnosztizált epilepsziában szenvedő, 16 éves kor feletti serdülők és felnőttek – másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő – parciális görcsrohamainak monoterápiában történő kezelésére javallt.

A Keppra kiegészítő kezelésként javallt:

* epilepsziában szenvedő felnőttek, serdülők, gyermekek és 1 hónapos kor feletti csecsemők – másodlagos generalizációval vagy anélkül fellépő – parciális görcsrohamainak kezelésére;
* juvenilis myoclonusos epilepsziában szenvedő felnőttek és 12 éves kor feletti gyermekek és serdülők myoclonusos görcsrohamainak kezelésére;
* idiopathiás generalizált epilepsziában szenvedő felnőttek és 12 éves kor feletti gyermekek és serdülők primer generalizált tónusos-clonusos görcsrohamainak kezelésére.

**4.2 Adagolás és alkalmazás**

Adagolás

*Parciális görcsrohamok*

Az ajánlott adagolás monoterápia (16 éves kor felett) és kiegészítő kezelés esetén megegyezik; az alábbiaknak megfelelően.

*Minden indikációra*

*Felnőttek (≥18 éves) és 50 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű (12 és betöltött 18. életév közötti korú) gyermekek és serdülők számára*

A kezdő terápiás dózis naponta 2 × 500 mg. Ez a dózis a kezelés első napjától kezdve alkalmazható.

A lehetséges mellékhatások enyhítésére, a kezelőorvos által végzett értékelés alapján a görcsrohamok csökkentésére alacsonyabb, napi 2×250 mg-os kezdő dózis is adható, ami két hét múlva naponta

2× 500 mg-ra emelhető.

A terápiás válaszreakciótól és a tolerálhatóságtól függően a dózis legfeljebb napi dózis 2 × 1500 mg-ig emelhető. A dózisok változtatása 2-4 hetente történhet, napi 2 × 250 mg-os vagy 2 × 500 mg-os emeléssel vagy csökkentéssel.

*50 kg-nál kisebb testtömegű (12 és betöltött 18. életév közötti korú) gyermekek és serdülők és 1 hónaposnál idősebb gyermekek számára*

Az orvosnak a testtömeg, az életkor és a dózis szerint a legmegfelelőbb gyógyszerformát, kiszerelést és hatáserősséget kell felírnia. A dózis testtömegen alapuló módosításával kapcsolatban olvassa el a *Gyermekek és serdülők* pontot.

A kezelés leállítása

Amennyiben a levetiracetám alkalmazását meg kell szakítani, ajánlatos a gyógyszer adását fokozatosan abbahagyni (*például* felnőtteknél és 50 kg feletti testtömegű serdülőknél: 2-4 hetente napi 2 × 500 mg‑os dóziscsökkentéssel; 6 hónaposnál idősebb csecsemőknél, gyermekeknél és az 50 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél: a dózis csökkentése nem lépheti túl a napi 2 × 10 mg/ttkg‑ot kéthetente: csecsemőknél [6 hónaposnál fiatalabbaknál]: a dózis csökkentése nem haladhatja meg a kéthetente napi 2 × 7 mg/ttkg ütemet).

Különleges betegcsoportok

*Idősek (65 évesnél idődebbek)*

Csak a vesekárosodásban szenvedő idős betegek kezelése során szükséges a terápia módosítása (lásd alább, a „Vesekárosodás” című bekezdést).

*Vesekárosodás*

A napi dózist egyénenként kell megállapítani, a vesefunkció alapján.

Felnőttek esetében a dózist az alábbi táblázatnak megfelelően kell módosítani. E dózis táblázat használatához szükség van a kreatinin-clearance (CLcr) becsült értékének ismeretére, ml/perc egységben kifejezve. A CLcr (ml/perc) becslése felnőttek és 50 kg vagy ezt meghaladó testtömegű serdülők számára a következő képlet segítségével történik a szérum-kreatininszint (mg/dl) mért értéke alapján:

[140-életkor(évek)] × testtömeg (kg)

CLcr (ml/perc) = ------------------------------------------ (× 0,85 nőknél)

72 × szérum-kreatininszint (mg/dl)

Ezután a CLcr-értékét a testfelülethez (BSA – body surface area) kell igazítani az alábbiak szerint:



Az alkalmazott dózis módosítása károsodott vesefunkciójú, 50 kg-nál nagyobb testtömegű, felnőtt és serdülő betegeknél:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Csoport | Kreatinin-clearance (ml/perc/1,73 m2) | Dózis és gyakoriság |
| Normális vesefunkció  Enyhe vesekárosodás  Közepesen súlyos vesekárosodás  Súlyos vesekárosodás  Végstádiumó vesebetegségben szenvedő, dialízis-kezelésben részesülő betegek (1) | ≥ 80  50-79  30-49  < 30  - | naponta 2 × 500-1500 mg  naponta 2 × 500-1000 mg  naponta 2 × 250-750 mg  naponta 2 × 250-500 mg  naponta 1 × 500-1000 mg (2) |

(1) A levetiracetám-kezelés első napján 750 mg-os telítő dózis ajánlott.

(2) A dialízist követően egy 250-500 mg-os kiegészítő dózis alkalmazása ajánlott.

Vesekárosodásban szenvedő gyermekeknél a levetiracetám dózisát a vesefunkció alapján módosítani kell, mivel a levetiracetám clearance-e a vesefunkció függvénye. Ez az ajánlás a vesekárosodásban szenvedő felnőtt betegeken végzett vizsgálatokon alapszik.

A ml/perc/1,73 m2-ben mért CLcr fiatal serdülőknél, gyermekeknél és csecsemőknél a szérum-kreatininszint (mg/dl) meghatározásból számítható ki az alábbi képlet (Schwartz-képlet) segítségével.

               Testmagasság (cm) × ks

CLcr (ml/perc/1,73 m2) = -------------------------------------

                 Szérum-kreatininszint (mg/dl)

ks= 0,45 az időre született csecsemőknél 1 éves korig; ks= 0,55 a 13 évesnél fiatalabb gyermekeknél és a serdülő lányoknál; ks= 0,7 a fiú serdülőknél

Az alkalmazott dózis módosítása károsodott vesefunkciójú csecsemőknél, gyermekeknél és 50 kg alatti testtömegű serdülő betegeknél:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Csoport | Kreatinin-clearance (ml/perc/1,73 m2) | Dózis és gyakoriság (1) | |
| 1 hónapos és a 6 hónapos kort még be nem töltött csecsemők | 6 - 23 hónap közötti korú csecsemők, gyermekek és 50 kg testtömeg alatti serdülők |
| Normális | ≥ 80 | naponta 2 × 7-21 mg/ttkg (0,07-0,21 ml/ttkg) | naponta 2 × 10-30 mg/ttkg  (0,10-0,30 ml/ttkg) |
| Enyhe | 50-79 | naponta 2 × 7-14 mg/ttkg  (0,07-0,14 ml/ttkg) | naponta 2 × 10-20 mg/ttkg  (0,10-0,20 ml/ttkg) |
| Közepes | 30-49 | naponta 2 × 3,5‑10,5 mg/ttkg (0,035‑0,105 ml/ttkg) | naponta 2 × 5-15 mg/ttkg  (0,05-0,15 ml/ttkg) |
| Súlyos | < 30 | naponta 2 × 3,5-7 mg/ttkg  (0,035-0,07 ml/ttkg) | naponta 2 × 5-10 mg/ttkg  (0,05-0,10 ml/ttkg) |
| Végstádiumú vesebetegségben szenvedő, dialízis kezelésben részesülő betegek | -- | naponta 1 × 7-14 mg/ttkg  (0,07-0,14 ml/ttkg) (2) (4) | naponta 1 × 10-20 mg/ttkg  (0,10-0,20 ml/ttkg) (3) (5) |

(1) A Keppra belsőleges oldatot a 250 mg alatti dózisoknál kell alkalmazni, olyan dózisoknál, amelyek nem többszörösei a 250 mg-nak, amikor az ajánlott dózis nem biztosítható több tabletta bevételével, valamint olyan betegek esetében, akik nem képesek lenyelni a tablettákat.

(2) A levetiracetám-kezelés első napján 10,5 mg/ttkg (0,105 ml/ttkg) telítő dózis ajánlott.

(3) A levetiracetám-kezelés első napján 15 mg/ttkg (0,15 ml/ttkg) telítő dózis ajánlott.

(4) A dialízist követően egy 3,5-7 mg/ttkg-os (0,035-0,07 ml/ttkg) kiegészítő dózis alkalmazása ajánlott.

(5) A dialízist követően egy 5-10 mg/ttkg-os (0,05-0,10 ml/ttkg) kiegészítő dózis alkalmazása ajánlott.

*Májkárosodás*

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban nem szükséges a dózis módosítása. Súlyos májkárosodásban a kreatinin-clearance a valóságosnál enyhébbnek mutatja a vesekárosodás mértékét. Emiatt 60 ml/perc/1,73 m2 alatti kreatinin-clerance-értékek esetében a napi fenntartó dózis 50 %-os csökkentése ajánlott.

Gyermekek és serdülők

Az orvosnak az életkornak, a testtömegnek és a dózisnak legmegfelelőbb gyógyszerformát, kiszerelést és hatáserősséget kell felírnia.

A tabletta gyógyszerformát nem adaptálták csecsemőknél és 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél való alkalmazásra. Ebben a populációban a Keppra belsőleges oldat az ajánlott gyógyszerforma. A rendelkezésre álló tabletták hatáserőssége továbbá nem megfelelő a 25 kg‑nál kisebb testtömegű gyermekek kezdő terápiájára, olyan betegek számára, akik nem képesek lenyelni a tablettákat, valamint a 250 mg alatti dózisok alkalmazására. A fenti esetek mindegyikében a Keppra belsőleges oldatot kell alkalmazni.

*Monoterápia*

A monoterápiában alkalmazott Keppra-kezelés biztonságosságát és hatásosságát 16 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők és serdülők esetében nem igazolták.

Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

*Újonnan diagnosztizált, másodlagos generalizációt mutató vagy nem mutató epilepsziában szenvedő, legalább 50 kg* testtömegű *serdülők (16 és betöltött 18. életév közötti korú), akiknél parciális görcsrohamok jelentkeznek.*

Kérjük, olvassa el a fenti, legalább 50 kg testtömegű *felnőttekre (≥18 évesek) a 12 évesnél idősebb gyermekekre és serdülőkre (12 és betöltött 18. életév közötti korú) vonatkozó részt*.

*Adjuváns kezelés 6-23 hónapos csecsemők, gyermekek (2 és betöltött 11. életév közötti korú) és 50 kg-nál kisebb testtömegű (12 és betöltött 18. életév közötti korú) gyermekek és serdülők számára*

Csecsemőknél és 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél a Keppra belsőleges oldat az ajánlott gyógyszerforma.

6 éves vagy annál idősebb gyermekeknél a Keppra belsőleges oldatot kell alkalmazni a 250 mg alatti dózisoknál kell alkalmazni, olyan dózisoknál, amelyek nem többszörösei a 250 mg-nak, amikor az ajánlott dózis nem biztosítható több tabletta bevételével, valamint az olyan betegeknél, akik nem képesek lenyelni a tablettákat.

A legkisebb hatásos dózist kell alkalmazni minden indikációnál. 25 kg testtömegű gyermekek vagy serdülők esetén az ajánlott kezdő dózis naponta 2 × 250 mg, a maximális napi dózis pedig 2 × 750 mg.

A legalább 50 kg testtömegű gyermekek dózisa megegyezik a felnőttek dózisával minden javallat esetén.

Kérjük, olvassa el a fenti, legalább 50 kg testtömegű *felnőttekre (≥18 évesek) és a 12 évesnél idősebb gyermekekre és serdülőkre (12 és betöltött 18. életév közöti) vonatkozó részt* minden javallat esetén.

*Kiegészítő kezelés 1 hónapos életkornál idősebb, 6 hónaposnál fiatalabb csecsemők számára*

A számukra ajánlott gyógyszerforma a belsőleges oldat.

Az alkalmazás módja

A filmtablettát szájon át kell bevenni, és megfelelő mennyiségű folyadékkal lenyelni. A tabletta étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető. A szájon át történő alkalmazást követően előfordulhat, hogy a levetiracetám keserű íze érezhető. A napi dózist két, egyenlően elosztott dózisban kell bevenni.

**4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy más pirrolidon-származékkal, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

**4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél szükséges lehet a levetiracetám dózisának módosítása. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az alkalmazandó dózis megválasztása előtt ajánlatos a vesefunkció vizsgálata (lásd 4.2 pont).

Akut vesekárosodás

A levetiracetám alkalmazásához nagyon ritkán akut vesekárosodás társult, melynek megjelenési ideje néhány nap és néhány hónap közé esett.

Vérsejtszám

A levetiracetám alkalmazásával összefüggésben általában a kezelés kezdetekor, ritkán a vérsejtszámok csökkenését (neutropenia, agranulocytosis, leukopenia, thrombocytopenia és pancytopenia) írták le. Teljes vérképvizsgálat ajánlott azoknál a betegeknél, akik nagyfokú gyengeséget, lázat, visszatérő fertőzéseket, vagy véralvadási zavarokat tapasztalnak (lásd 4.8 pont).

Öngyilkosság

Antiepileptikumokkal (többek között levetiracetámmal) kezelt betegeknél öngyilkosságot, öngyilkossági kísérletet, öngyilkossági gondolatokat és viselkedést jelentettek. Antiepileptikumok randomizált, placebokontrollos vizsgálatainak metaanalízise az öngyilkossági gondolatok és viselkedés kismértékben emelkedett kockázatát mutatta ki. Ezen kockázat mechanizmusa nem ismert.

Ennek következtében a betegeknél folyamatosan ellenőrizni kell a depressio és/vagy öngyilkossági gondolatok és viselkedés jeleit, és fontolóra kell venni a megfelelő kezelést. A betegek (és a betegek gondozóinak) figyelmét fel kell hívni arra, hogy kérjenek orvosi tanácsot, amennyiben a depressio és/vagy öngyilkossági gondolatok vagy viselkedés jelei lépnének fel.

Rendellenes és agresszív viselkedés

A levetiracetám pszichotikus tüneteket és viselkedési rendellenességeket okozhat, ideértve az ingerlékenységet és az agresszivitást. A levetiracetámmal kezelt betegeket monitorozni kell olyan pszichiátriai tünetek kialakulása tekintetében, amelyek fontos hangulati és/vagy személyiségváltozásra utalnak. Ha ilyen viselkedést észlel, fontolóra kell venni a kezelés módosítását vagy a fokozatos abbahagyását. Ha fontolóra veszi az abbahagyást, kérjük, olvassa el a 4.2 pontot.

A rohamok súlyosbodása

Mint más típusú epilepszia elleni gyógyszerek, a levetiracetám is növelheti ritkán a rohamok gyakoriságát vagy súlyosságát. Ezt a paradox hatást legtöbbször a levetiracetám alkalmazásának kezdetétől vagy a dózis növelésétől számított egy hónapon belül jelentették, és a gyógyszer abbahagyásával vagy a dózis csökkentésével visszafordítható volt. A betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy az epilepszia súlyosbodása esetén azonnal beszéljenek kezelőorvosukkal.

A feszültségfüggő nátriumcsatorna 8-as alfa-alegységének (SCN8A) mutációival rendelkező epilepsziás betegeknél például a hatásosság hiányáról vagy a rohamok súlyosbodásáról számoltak be.

Elektrokardiogram QT-intervallum megnyúlása

Ritka esetekben az EKG-n a QT-intervallum megnyúlását észlelték a forgalomba hozatalt követően előforduló mellékhatások jelentése során. A levetiracetámot óvatosan kell alkalmazni a QTc-intervallum megnyúlásában szenvedő betegek kezelésekor, a QTc-intervallumot befolyásoló gyógyszerekkel egyidejűleg kezelt betegeknél vagy azoknál a betegeknél, akiknél releváns, eleve meglévő szívbetegség vagy elektrolitzavar áll fenn.

Gyermekek

A tabletta gyógyszerforma nem megfelelő csecsemőknél és 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél történő alkalmazásra.

A gyermekekre vonatkozóan rendelkezésre álló adatok nem utalnak arra, hogy a készítmény befolyásolná a növekedést, illetve pubertást. Gyermekeknél a tanulásra, növekedésre, endokrin funkciókra, pubertásra és gyermekvállalásra gyakorolt hosszú távú hatások azonban továbbra is ismeretlenek.

Nátrium

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

**4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók**

Antiepileptikumok

Felnőttekkel végzett klinikai vizsgálatokból származó premarketing adatok szerint a levetiracetám nem befolyásolja a vizsgált egyéb antiepileptikumok (fenitoin, karbamazepin, valproinsav, fenobarbitál, lamotrigin, gabapentin és primidon) szérumkoncentrációját, továbbá ezek a gyógyszerek sem befolyásolják a levetiracetám farmakokinetikáját.

A felnőttekhez hasonlóan a 60 mg/ttkg/nap dózisszintig terjedő levetiracetám dózisokkal kezelt gyermekeknél sem találtak a gyógyszerkészítmények közötti, klinikailag szignifikáns kölcsönhatásokra utaló bizonyítékot.

Epilepsziában szenvedő (4 és betöltött 18. életév közötti korú) gyermekeknél és serdülőknél észlelt farmakokinetikai kölcsönhatások retrospektív elemzése megerősítette, hogy a szájon át adott levetiracetámmal végzett kiegészítő kezelés nem befolyásolja az egyidejűleg adott karbamazepin és valproát egyensúlyi szérumkoncentrációit. Az adatok azonban arra utalnak, hogy az enzimindukciót okozó antiepileptikumokat szedő gyermekeknél 20%-kal magasabb a levetiracetám clearance-e. A dózis módosítása nem szükséges.

Probenecid

A renalis tubularis szekréciót gátló probenecid (napi 4 × 500 mg-os dózisban) csökkenti a levetiracetám elsődleges metabolitjának renalis clearance-ét, magáét a levetiracetámét azonban nem befolyásolja. Mindazonáltal az említett metabolit koncentrációja alacsony marad.

Metotrexát

Levetiracetám és metotrexát egyidejű alkalmazásakor a metotrexát clearance-ének csökkenését jelentették, aminek következtében a potenciálisan toxikus szintekig emelkedett/tartósan magas metotrexát-koncentrációt mértek a vérben. A vér metotrexát- és levetiracetám-szintjét gondosan monitorozni kell azoknál a betegeknél, akiket ezzel a két gyógyszerrel egyidejűleg kezelnek.

Orális fogamzásgátlók és egyéb farmakokinetikai interakciók

A levetiracetám napi 1000 mg-os dózisban alkalmazva nem befolyásolta az orális fogamzásgátlók (etinilösztradiol és levonorgesztrel) farmakokinetikáját; az endokrin paraméterekben (luteinizáló hormon és progeszteron) sem volt változás. A napi 2000 mg dózisú levetiracetám nem befolyásolta a digoxin és a warfarin farmakokinetikáját; nem változtatta meg a prothrombin-időt sem. Digoxinnal, orális fogamzásgátlókkal, illetve warfarinnal együtt történő alkalmazása nem befolyásolta a levetiracetám farmakokinetikáját.

Hashajtók

Izolált esetekben a levetiracetám csökkent hatásosságáról számoltak be , amikor az ozmotikusan ható makrogol hashajtót egyidejűleg alkalmazták szájon át adott levetiracetámmal. Ezért a makrogolt nem szabad szájon át alkalmazni a levetiracetám bevétele előtt, illetve után egy órán belül.

Ételek és alkohol

Az étkezés nem befolyásolta a levetiracetám felszívódását, annak sebességét azonban enyhén csökkentette.

A levetiracetám és az alkohol kölcsönhatására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

**4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőket szakorvosi tanácsadásban kell részesíteni. A levetiracetám-kezelés szükségességét felül kell vizsgálni, ha egy nő terhességet tervez. Mint minden antiepileptikus gyógyszer esetében, a levetiracetám alkalmazásának hirtelen megszakítása is kerülendő, mert ez áttöréses rohamokat eredményezhet, melyek mind az anyára, mind a születendő gyermekre nézve súlyos következményekkel járhatnak. Amikor csak lehetséges, a monoterápiát kell előnyben részesíteni, mivel az egyidejűleg több antiepileptikummal végzett kezelés, az adott antiepileptikumoktól függően, a veleszületett malformációk magasabb kockázatával járhat a monoterápiához képest.

Terhesség

A forgalomba hozatalt követően gyűjtött nagy mennyiségű adat levetiracetám monoterápiában részesülő terhes nőkről (több mint 1800, amelyek közül több mint 1500-nál az expozíció az 1. trimeszter során következett be) nem utal a jelentős veleszületett malformációk kockázatának növekedésére. Csak korlátozott mennyiségű bizonyíték áll rendelkezésre az intrauterin Keppra-monoterápiának kitett gyermekek idegrendszeri fejlődéséről. Ugyanakkor, a jelenlegi (körülbelül 100 gyermek bevonásával végzett) epidemiológiai vizsgálatok nem utalnak az idegrendszer fejlődési zavarainak vagy késedelmes fejlődésének megnövekedett kockázatára.

A levetiracetám terhesség alatt akkor alkalmazható, ha alapos értékelést követően megállapították, hogy klinikailag indokolt. Ebben az esetben a legalacsonyabb hatásos dózis ajánlott.

A terhesség alatti élettani változások hatással lehetnek a levetiracetám koncentrációjára. A terhesség ideje alatt a levetiracetám plazmakoncentrációinak csökkenését figyelték meg. Ez a csökkenés a harmadik trimeszterben kifejezettebb (a terhesség előtti kiindulási koncentráció maximum 60%-a). Biztosítani kell a levetiracetámmal kezelt terhes nők megfelelő klinikai kezelését.

Szoptatás

A levetiracetám kiválasztódik az anyatejbe. Emiatt a szoptatás nem ajánlott.

Ha azonban a szoptatás ideje alatt levetiracetám-kezelésre van szükség, a szoptatás fontosságának figyelembe vételével mérlegelni kell a kezelés előny/kockázat arányát, .

Termékenység

Állatkísérletekben nem figyeltek meg termékenységre gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont). Klinikai adatok nem állnak rendelkezésre, humán vonatkozásban a lehetséges kockázat nem ismert.

* 1. **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A levetiracetám kismértékben vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az egyéni érzékenységben fennálló esetleges különbségek miatt egyes betegek, főként a terápia kezdetén vagy a dózis emelését követően álmosságot vagy egyéb központi idegrendszeri tüneteket észlelhetnek. Emiatt ajánlatos az óvatosság olyan esetekben, amikor a betegeknek gyakorlottságot igénylő feladatokat kell teljesíteniük, például gépjárművezetéskor vagy gépek kezelésekor. A betegek lehetőleg ne vezessenek gépjárművet, illetve ne kezeljenek gépeket mindaddig, amíg be nem bizonyosodik, hogy a kezelés nem befolyásolja az ilyen tevékenységek végzéséhez szükséges képességeiket.

**4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a nasopharyngitis, a somnolentia, a fejfájás, a fáradtság és a szédülés voltak. Az alábbiakban ismertetett mellékhatásprofil valamennyi vizsgált indikációban végzett, placebokontrollos klinikai vizsgálatok összesített elemzésén alapszik, melyekben összesen 3416 beteget kezeltek levetiracetámmal. Ezeket az adatokat a levetiracetámmal végzett hasonló, nyílt, kiterjesztéses vizsgálatok, valamint a forgalomba hozatal utáni tapasztalatok egészítik ki. A levetiracetám biztonságossági profilja általában hasonló volt a különböző korcsoportok (felnőttek, valamint gyermekek és serdülők) és a jóváhagyott epilepszia javallatok esetében.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Felnőttekkel, serdülőkkel, gyermekekkel és 1 hónaposnál idősebb csecsemőkkel végzett klinikai vizsgálatok során és a postmarketing tapasztalatok alapján bejelentett mellékhatások listáját az alábbi táblázat ismerteti, szervrendszerek és előfordulási gyakoriság szerinti csoportosításban. A mellékhatások felsorolása csökkenő súlyossági sorrendben történik, és az előfordulási gyakoriságuk meghatározása a következő: nagyon gyakori (≥1/10); gyakori (≥1/100 ‑<1/10); nem gyakori (≥1/1000 ‑<1/100); ritka (≥1/10 000 ‑<1/1000) és nagyon ritka (<1/10 000).

| Szervrendszerenkénti  csoportosítás  MedDRA szerint | Gyakorisági kategória | | | | | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Nagyon gyakori | | Gyakori | | Nem gyakori | | Ritka | | Nagyon ritka | |
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések | Nasopharyngitis | |  | |  | | Fertőzés | |  | |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek |  | |  | | Thrombocytopenia, leukopenia | | Pancytopenia,neutropenia,  agranulocytosis | |  | |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek |  | |  | |  | | Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS)(1),  túlérzékenység  (beleértve az angiooedemát és az anaphylaxiát is) | |  | |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek |  | | Anorexia | | Testtömegcsökkenés, testtömeg-növekedés | | Hyponatraemia | |  | |
| Pszichiátriai kórképek |  | | Depressio, ellenséges magatartás/ agresszivitás, szorongás,  insomnia, idegesség/ingerlékenység | | Öngyilkossági kísérlet, öngyilkossági gondolatok,pszichotikus zavar, szokatlan viselkedés, hallucináció, düh, zavartság, pánikroham, érzelmi labilitás/hangulat-ingadozások, izgatottság | | Befejezett öngyilkosság, személyiségzavar, gondolkodási zavarok, delirium | | Obszesszív-kompulzív zavar(2) | |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek | Somnolentia, fejfájás | | Convulsio, egyensúlyzavar, szédülés, letargia, tremor | | Amnesia, memóriazavar, koordinációs zavar /ataxia, paraesthesia, figyelemzavar | | Choreoathetosis, dyskinesia, hyperkinesia, járászavar, encephalopathia,  rohamok súlyosbodása  neuroleptikus malignus szindróma(3) | |  | |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek |  | |  | | Diplopia, homályos látás | |  | |  | |
| A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei |  | | Vertigo | |  | |  | |  | |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek |  | |  | |  | | Az elektrokardiogramon a QT-intervallum megnyúlása | |  | |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek |  | | Köhögés | |  | |  | |  | |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek |  | | Hasi fájdalom, diarrhoea, dyspepsia, hányás, nausea | |  | | Pancreatitis | |  | |
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek |  | |  | | A májfunkciós vizsgálatok kóros eredménye | | Májelégtelenség, hepatitis | |  | |
|  |  | |  | |  | |  | |  | |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei |  | | Bőrkiütés | | Alopecia, ekcéma, pruritus | | Toxicus epidermalis necrolysis, Stevens–Johnson-szindróma, erythema multiforme | |  | |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei |  | |  | | Izomgyengeség, myalgia | | Rhabdomyolysis és a szérum kreatinfoszfokináz-szint emelkedése(3) | |  | |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek | |  | |  | |  | | Akut vesekárosodás | |  |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók |  | | Asthenia/  fáradtság | |  | |  | |  | |
| Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények |  | |  | | Sérülés | |  | |  | |

(1) Lásd az Egyes mellékhatások leírását.

(2) A forgalomba hozatalt követő felügyelet során nagyon ritka esetekben megfigyelték obszesszív-kompulzív zavarok (OCD) kialakulását olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében OCD vagy pszichiátriai betegség szerepelt.

(3) A gyakoriság jelentősen magasabb a japán betegeknél, mint a nem japán betegeknél.

Egyes mellékhatások leírása

*Többszervi túlérzékenységi reakciók*

Ritkán többszervi túlérzékenységi reakciókról (más néven eozinofíliás és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció, DRESS) számoltak be levetiracetámmal kezelt betegeknél. A klinikai manifesztációk a kezelés megkezdése után 2–8 héttel alakulhatnak ki. Ezek a reakciók változóan fejeződnek ki, de jellemzően lázzal, bőrkiütéssel, arcödémával, nyirokcsomó-gyulladással, hematológiai eltérésekkel járnak, illetve járhatnak különböző szervrendszerek, főként a máj érintettségével. Többszervi túlérzékenységi reakció gyanúja esetén a levetiracetám alkalmazását abba kell hagyni.

Nagyobb az anorexia kockázata, ha a levetiracetámot topiramáttal együtt adják.

Több alopeciás esetben gyógyulást tapasztaltak a levetiracetám alkalmazásának abbahagyásakor.

Egyes pancytopeniás esetekben csontvelő-szuppressziót észleltek.

Encephalopathiás esetek általában a kezelés elején fordultak elő (néhány naptól néhány hónapig) és a kezelés abbahagyása után reverzibilisek voltak.

Gyermekek és serdülők

Összesen 190, 1 hónapos és 4 éves kor közötti beteget kezeltek levetiracetámmal a placebokontrollos és nyílt, kiterjesztéses vizsgálatokban. Közülük 60 beteg placebokontrollos vizsgálatokban részesült levetiracetám-kezelésben. A 4-16 éves korúak esetében összesen 645 beteget kezeltek levetiracetámmal a placebokontrollos és nyílt, kiterjesztéses vizsgálatokban. Közülük 233 beteg placebokontrollos vizsgálatokban részesült levetiracetám-kezelésben. A fenti adatokat mindkét említett gyermekgyógyászati korcsoportban kiegészítik a levetiracetám forgalomba hozatal utáni alkalmazásával nyert tapasztalatok.

Végeztek továbbá egy, a forgalomba hozatalt követő gyógyszerbiztonsági vizsgálatot is 101, 12 hónaposnál fiatalabb csecsemő bevonásával. Az epilepsziában szenvedő, 12 hónaposnál fiatalabb csecsemők esetében nem állapítottak meg új gyógyszerbiztonsági aggályt a levetiracetám alkalmazásával kapcsolatban.

A levetiracetám mellékhatásprofilja általában hasonló volt a különböző korcsoportok (felnőttek, valamint gyermekek és serdülők) és a jóváhagyott epilepszia javallatok esetében. A gyermekeknél és serdülőknél végzett placebokontrollos klinikai vizsgálatokban nyert gyógyszerbiztonságossági eredmények összhangban voltak a levetiracetám felnőtteknél tapasztalt biztonságossági profiljával, a viselkedési és a pszichiátriai mellékhatások kivételével, amelyek gyermekeknél gyakoribbak voltak, mint felnőtteknél. A 4-16 éves gyermekeknél és serdülőknél a hányás (nagyon gyakori, 11,2%), az izgatottság (gyakori, 3,4%), a hangulatingadozások (gyakori, 2,1%), az érzelmi labilitás (gyakori, 1,7%), az agresszivitás (gyakori, 8,2%), a szokatlan viselkedés (gyakori, 5,6%) és a letargia (gyakori, 3,9%) gyakrabban fordult elő, mint a többi korcsoportban vagy az összesített biztonságossági profilban. Az 1 hónapos és 4 éves kor közötti csecsemők és gyermekek esetében az ingerlékenységet (nagyon gyakori, 11,7%) és a koordinációs zavart (gyakori, 3,3%) gyakrabban jelentették, mint a többi korcsoportban vagy az összesített biztonságossági profilban.

Egy kettős vak, placebokontrollos, non-inferioritás igazolására tervezett, gyermekgyógyászati biztonságossági vizsgálatban a levetiracetám kognitív és neuropszichológiai képességekre gyakorolt hatását elemezték 4-16 éves, parciális görcsrohamokban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél. Azt állapították meg, hogy a levetiracetám nem különbözött („nem rosszabb, mint” – non-inferior) a placebótól a Leiter-R-féle figyelem és memória, összesített memóriavizsgálat (Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite) kiindulási pontszámaihoz képest mért változás alapján a protokoll szerinti betegcsoportban. A viselkedési és emocionális funkcióhoz kapcsolódó eredmények romlást jeleztek a levetiracetám‑kezelés alatt álló betegeknél az agresszív viselkedés terén, amelyet validált ellenőrző listával (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist) végzett, szabványos és szisztematikus méréssel mutattak ki. Azoknál a betegeknél azonban, akik a levetiracetámot a hosszú távú, nyílt, követéses vizsgálatban is tovább szedték, általában nem tapasztaltak állapotromlást a viselkedési és emocionális funkció terén, nevezetesen, az agresszív viselkedéssel kapcsolatos mérési eredmények nem romlottak a kiindulási eredményekhez képest.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) található elérhetőségek [valamelyikén](https://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/10/WC500133159.xls) keresztül.

**4.9 Túladagolás**

Tünetek

A Keppra túladagolási eseteiben somnolentia, agitatio, agresszivitás, tudatzavar, légzésdepressio és coma fordult elő.

A túladagolás kezelése

Akut túladagoláskor gyomormosás vagy hánytatás végezhető. A levetiracetámnak nincs specifikus antidotuma. A túladagolás kezelése tüneti jellegű, sor kerülhet hemodialízisre is. A művese extrakciós hatékonysága 60%-os a levetiracetám és 74%-os az elsődleges metabolit esetében.

**5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

**5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: antiepileptikumok, egyéb antiepileptikumok, ATC kód: N03AX14

A hatóanyag, a levetiracetám egy pirrolidon-származék (az α-etil-2-oxo-1-pirrolidin-acetamid S‑enantiomerje), kémiai szempontból nem áll rokonságban egyetlen jelenleg forgalomban lévő antiepileptikum hatóanyagával sem.

Hatásmechanizmus

A levetiracetám hatásmechanizmusa még nem teljesen tisztázott. Az *in vitro* és az *in vivo* vizsgálatok arra utalnak, hogy a levetiracetám nem változtatja meg az alapvető sejtfunkciókat és a normális neurotranszmissziót.

*In vitro* vizsgálatok szerint a levetiracetám oly módon hat az intraneuronális Ca2+-szintekre, hogy részlegesen gátolja az N-típusú Ca2+-áramokat, valamint csökkenti a Ca2+-felszabadulást az intraneuronális raktárakból. Emellett részlegesen gátolja a GABA és a glicin által szabályozott áramokban a cink és a β-karbolinok indukálta csökkenést. *In vitro* vizsgálatokban kimutatták továbbá, hogy rágcsálók agyszövetében a levetiracetám egy specifikus helyhez kötődik. Ez a kötőhely a synapticus vesicularis protein 2A, amely ismereteink szerint szerepet játszik a vesicula fúzióban és a neurotranszmitter exocitózisban. A levetiracetámnak és analógjainak a synapticus vesicularis protein 2A-hoz történő kötődési affinitási sorrendje korrelációt mutat az epilepszia egér audiogén modelljében tapasztalható görcsgátló hatékonyságukkal. E megfigyelés alapján úgy tűnik, hogy a levetiracetám és a synapticus vesicularis protein 2A közötti kölcsönhatás szerepet játszik a gyógyszer antiepileptikus hatásmechanizmusában.

Farmakodinámiás hatások

Állatkísérletes modelleken a levetiracetám a parciális és elsődlegesen generalizált görcsrohamok széles tartományában gátolja meg a görcsök fellépését anélkül, hogy prokonvulzív hatást fejtene ki. Elsődleges metabolitja inaktív. Embernél az epilepszia parciális és generalizált formáiban egyaránt (epileptiform kisüléseknél, illetve fotoparoxizmális válaszreakcióban) igazolódott a levetiracetám farmakológiai profilja alapján várható széles hatásspektrum.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

*Kiegészítő kezelés epilepsziában szenvedő felnőttek, serdülők gyermekek és 1 hónaposnál idősebb csecsemők- másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő – parciális görcsrohamainak kezelésére*

Felnőtteknél a napi 1000 mg-os, 2000 mg-os illetve 3000 mg-os, két egyenlő részre elosztott dózisban alkalmazott levetiracetám hatásosságát 3, kettős vak, placebokontrollos, legfeljebb 18 hetes kezelési időtartamú vizsgálatban igazolták. Egy összesített adatokon végzett elemzés szerint azon betegek százalékos aránya, akiknél az alapértékhez képest 50%-kal vagy nagyobb mértékben csökkent a parciális görcsrohamok hetenkénti gyakorisága stabil dózis mellett (12/14 hétig) 27,7%, 31,6% illetve 41,3% volt a sorrendben 1000, 2000 illetve 3000 mg levetiracetámmal kezelt betegeknél, a placebót kapó betegek esetében pedig ez az érték 12,6% volt.

Gyermekek és serdülők

Gyermekeknél és serdülőknél (4-16 éves) a levetiracetám hatásosságát egy kettős vak, placebokontrollos, 14 hetes terápiás időtartamú vizsgálatban igazolták, amelybe 198 beteget vontak be. Ebben a vizsgálatban a betegek napi 60 mg/ttkg-os fix dózisban kapták a levetiracetámot (napi kétszeri adagolásban).

A levetiracetámmal kezelt betegek 44,6%-ánál, míg a placebót kapó betegek 19,6%-ánál csökkent a kiindulási értékhez képest legalább 50%-kal a parciális görcsrohamok hetenkénti gyakorisága. A tovább folytatott, hosszan tartó kezelés mellett a betegek 11,4%-a legalább 6 hónapig, 7,2%-uk pedig legalább 1 évig rohammentes volt.

Gyermekeknél (1 hónapos és 4 évesnél fiatalabb) a levetiracetám hatásosságát egy kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban értékelték, amelybe 116 beteget vontak be, akiket 5 napig kezeltek. Ebben a vizsgálatban a betegeknek naponta 20 mg/ttkg, 25 mg/ttkg, 40 mg/ttkg vagy 50 mg/ttkg belsőleges oldatot írtak fel a kor szerinti titrációs sémának megfelelően. A vizsgálatban a 20 mg/ttkg/nap dózist 40 mg/ttkg/nap dózisra emelték, 1 hónapostól a 6 hónapos kor betöltéséig csecsemőknél, illetve 25 mg/ttkg/nap dózisról 50 mg/ttkg/nap dózisra a 6 hónaposnál idősebb csecsemők és 4 évesnél fiatalabb gyermekek esetén. A teljes napi dózist napi kétszeri dózisra osztva kapták.

A hatásosság elsődleges fokmérője a válaszarány volt (a betegek azon százaléka, akiknél a kiinduláshoz képest 50%‑nál nagyobb arányban csökkent a napi átlagos parciális görcsrohamok előfordulási gyakorisága), amit egy 48 órás video-EEG‑t használó „vak”, központi leolvasó értékelt. A hatásossági analízisbe 109, olyan beteget vontak be, akik mind a vizsgálat megkezdésekor, mind az értékelési periódusok alatt legalább 24 órán keresztüli video-EEG megfigyelés alatt álltak. A levetiracetámmal kezelt betegek 43,6%-a, illetve a placebót szedők 19,6%-a volt kezelésre reagálónak tekinthető. Az eredmények minden korcsoportban konzisztensek. Folyamatos, hosszú távú kezelés mellett a betegek 8,6%-a volt legalább 6 hónapig és 7,8%-uk volt legalább 1 évig rohammentes.

35, parciális görcsrohamokban szenvedő, 1 évesnél fiatalabb csecsemőt kezeltek placebokontrollos klinikai vizsgálatokban, akik közül csak 13 volt 6 hónaposnál fiatalabb,

*Monoterápia újonnan diagnosztizált epilepsziában szenvedő, 16 éves kor feletti betegek – másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő – parciális görcsrohamainak kezelésére*

A monoterápiában alkalmazott levetiracetám hatásosságát egy kettős vak, párhuzamos csoportú, szabályozott hatóanyag-leadású (CR – controlled release) karbamazepinnel történő „non-inferiority” összehasonlításban állapították meg, 576 újonnan vagy nemrégiben diagnosztizált epilepsziában szenvedő 16 éves vagy idősebb betegnél. Valamennyi beteg vagy nem-provokált parciális görcsrohamokban vagy csak generalizált tónusos-klónusos görcsrohamokban szenvedett. A betegeket napi 400 – 1200 mg karbamazepin CR-re vagy 1000 – 3000 mg levetiracetámra randomizálták, a kezelés időtartama pedig - a válaszreakciótól függően - legfeljebb 121 hét volt.

Hathónapos rohammentességet értek el a levetiracetámmal kezelt betegek 73,0%-a és a karbamazepin CR-rel kezelt betegek 72,8%-a esetében, a korrigált abszolút különbség a kezelések között 0,2% volt (95%-os CI: -7,8 8,2). A betegek több mint a fele maradt rohammentes 12 hónapon keresztül (56% a levetiracetámmal, illetve 58,5% a karbamazepin CR-rel kezelt betegek esetében).

Egy, a klinikai gyakorlatot tükröző vizsgálatban az egyidejűleg adott egyéb antiepileptikumo(ka)t el lehetett vonni korlátozott számú a kiegészítő levetiracetám-kezelésre reagáló beteg esetében (69 felnőtt beteg közül 36-nál).

*Kiegészítő kezelés juvenilis myoclonusos epilepsziában szenvedő felnőttek és 12 éves kor feletti gyermekek és serdülők myoclonusos görcsrohamainak kezelésére*

A levetiracetám hatásosságát egy kettős vak, placebokontrollos, 16 hetes vizsgálatban igazolták, 12 éves vagy idősebb, különböző szindrómák formájában fellépő myoclonusos görcsrohamokkal járó idiopathiás generalizált epilepsziában szenvedő betegeknél. A betegek többsége juvenilis myoclonusos epilepsziában szenvedett.

Ebben a vizsgálatban a levetiracetám dózisa napi 3000 mg volt, 2 egyenlő részre elosztva.

A levetiracetámmal kezelt betegek 58,3%-ánál, illetve a placebót kapó betegek 23,3%-ánál csökkent hetenként legalább 50%-kal azon napok száma, amelyeken myoclonusos görcsrohamok léptek fel. A tovább folytatott, hosszan tartó kezelés mellett a betegek 28,6%-a legalább 6 hónapig, 21,0%-uk pedig legalább 1 évig volt myoclonusos görcsrohamoktól mentes.

*Kiegészítő kezelés idiopathiás generalizált epilepsziában szenvedő felnőttek és 12 éves kor feletti gyermekek és serdülők primer generalizált tónusos-clonusos görcsrohamainak kezelésére*

A levetiracetám hatásosságát állapították meg egy olyan kettős vak, placebokontrollos, 24-hetes vizsgálatban, amelybe különböző szindrómák (juvenilis myoclonusos epilepszia, juvenilis absence epilepszia, gyermekkori absence epilepszia, illetve ébredési grand mal görcsrohamokkal járó epilepszia) formájában fellépő primer generalizált tónusos-clonusos (PGTC) görcsrohamokkal járó idiopathiás generalizált epilepsziában szenvedő felnőtteket, serdülőket és – korlátozott számban – gyermekeket vontak be. Ebben a vizsgálatban a levetiracetám dózisa felnőtteknél és serdülőknél napi 3000 mg, gyermekeknél pedig napi 60 mg/ttkg volt, 2 egyenlő részre elosztva.

A levetiracetámmal kezelt betegek 72,2%-ánál, illetve a placebót kapóek 45,2%-ánál csökkent legalább 50%-kal a PGTC görcsrohamok hetenkénti gyakorisága. A tovább folytatott, hosszan tartó kezelés mellett a betegek 47,4%-a legalább 6 hónapig, 31,5%-uk pedig legalább 1 évig mentes volt a tónusos-clonusos görcsrohamoktól.

**5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A levetiracetám igen jól oldódó és permeábilis vegyület. Farmakokinetikai profilja lineáris, alacsony egyénen belüli és egyének közötti variabilitással. Ismételt alkalmazás esetén nem változik a gyógyszer clearance-e. A kinetikai mutatók nemre, rasszra és a cirkadián ritmusra vonatkozóan sem mutatnak lényeges különbséget. A Keppra farmakokinetikai jellemzői hasonlóak egészséges önkéntesek és epilepsziában szenvedő betegek esetében.

A gyógyszer teljes és lineáris felszívódása következtében a plazmaszintek előre megjósolhatók a levetiracetám mg/testtömegkg-ban kifejezett oralis dózisa alapján. Emiatt nincs szükség a levetiracetám plazmaszintjének monitorozására.

Szignifikáns korrelációt mutattak ki a nyálban és a plazmában mérhető koncentrációk között felnőtteknél és gyermekeknél (a nyál/plazma koncentráció aránya 1 és 1,7 között változott a tabletta esetében, valamint az adagolás után 4 órával a belsőleges oldat esetében).

Felnőttek és serdülők

Felszívódás

Orális alkalmazást követően a levetiracetám gyorsan felszívódik. Abszolút biológiai felhasznál-hatósága (bioavailability) közel 100%.

A plazma csúcskoncentrációt (Cmax) az adagolást követően 1,3 óra múlva éri el. Az egyensúlyi (steady-state) állapot napi kétszeri adagolás esetében 2 nap múlva áll be.

A plazma csúcskoncentráció (Cmax) értéke egyetlen 1000 mg-os dózis alkalmazását követően 31, napi 2 × 1000 mg-os ismételt adagolás esetén pedig 43 μg/ml.

A felszívódás mértékét sem az alkalmazott dózis, sem a táplálék nem befolyásolja.

Eloszlás

Ember esetében nem állnak rendelkezésre a gyógyszer szöveti eloszlására vonatkozó adatok.

Sem a levetiracetám, sem elsődleges metabolitja nem kötődik jelentős mértékben a plazmafehérjékhez (< 10%). A levetiracetám eloszlási térfogata körülbelül 0,5-0,7 l/ttkg, tehát a test teljes víztérfogatához igen közeli érték.

Biotranszformáció

Az emberi szervezetben a levetiracetám metabolizmusa nem jelentős mértékű. A metabolizmus legfőbb (a dózis 24%-át érintő) útja az acetamid csoport enzimatikus hidrolízise. Az elsődleges metabolit, az ucb L057 képződésében nem játszanak szerepet a máj citokróm P450 izoenzimjei. Az acetamid csoport hidrolízise számos szövetben mérhető, többek között a vérsejtekben is. Az ucb L057 metabolit farmakológiailag inaktív.

Két jelentéktelen metabolitot is azonosítottak. Egyikük (a dózis 1,6%-a) a pirrolidon gyűrű hidroxilációja, másikuk (a dózis 0,9%-a) pedig a pirrolidon gyűrű megnyílása révén keletkezik. Egyéb, eddig még nem azonosított komponensek csak a dózis 0,6%-át teszik ki.

Sem a levetiracetám, sem elsődleges metabolitja esetében nem bizonyították *in vivo* körülmények között az enantiomerek egymásba történő kölcsönös átalakulását.

*In vitro* a levetiracetám és elsődleges metabolitja nem gátolta a főbb humán citokróm P450 izoenzimek (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 és 1A2), a glükuronil transzferáz (UGT1A1 és UGT1A6) és az epoxid-hidroxiláz aktivitását. Ezen kívül *in vitro* a levetiracetám nem befolyásolja a valproinsav glükuronidációját sem.

Emberi májsejt-tenyészetben a levetiracetámnak alig vagy egyáltalán nincs hatása a CYP1A2-re, a SULT1E1-re, illetve az UGT1A1-re. A levetiracetám a CYP2B6 és a CYP3A4 enyhe indukcióját okozta. Az orális fogamzásgátlókra, a digoxinra és a warfarinra vonatkozó in vitro adatok és in vivo interakciós adatok arra utalnak, hogy nem várható jelentős enzimindukció in vivo. Emiatt valószínűtlen, hogy a Keppra interakcióba lépne más gyógyszerekkel, illetve fordítva.

Elimináció

Felezési ideje a plazmában 7 ± 1 óra, és ez nem változik sem a dózis, sem az alkalmazás módja, sem pedig az ismételt adagolás függvényében. Az átlagos teljes test clearance 0,96 ml/perc/ttkg volt.

A kiválasztás döntően a vizelettel történik, ami átlagosan a dózis 95%-át jelenti (körülbelül a dózis 93%-a ürül 48 órán belül). A széklettel csak a dózis 0,3%-a választódik ki.

Ismételt adagolás esetén a vizelettel történő kumulatív kiválasztódás során a levetiracetám 66%-a, illetve az elsődleges metabolit 24%-a ürül ki az első 48 óra alatt.

A levetiracetám és az ucb L057 renalis clearance-értéke 0,6, illetve 4,2 ml/perc/ttkg, ami arra utal, hogy a levetiracetám glomerularis filtrációval, majd ezt követő tubularis reabszorpcióval ürül, és hogy az elsődleges metabolit kiválasztásában a glomerularis filtráció mellett az aktív tubularis szekréció is szerepet játszik. A levetiracetám kiválasztása korrelációt mutat a kreatinin-clearance-szel.

Idősek

Idős betegeknél a felezési idő körülbelül 40%-kal megnő (10-11 órára). Ennek oka a vesefunkció romlása ebben a betegcsoportban (lásd a 4.2 pont).

Vesekárosodás

Mind a levetiracetám, mind elsődleges metabolitjának teljes test clearance-e korrelációt mutat a kreatinin-clearance-szel. Ajánlatos tehát a Keppra napi fenntartó dózisát közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban a kreatinin-clearance alapján módosítani (lásd a 4.2 pont).

Anuriás, a veseelégtelenség végstádiumában lévő felnőtt betegeknél a felezési idő körülbelül 25, illetve 3,1 óra volt a dialízisek közötti, illetve a dialízisek alatti periódusokban.

A levetiracetám frakcionális eltávolítása egy normál 4 órás dialízis időszak alatt 51% volt.

Májkárosodás

Enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban nem észleltek lényeges változást a levetiracetám clearance-ben. A legtöbb súlyos májkárosodásban szenvedő betegnél a levetiracetám clearance több, mint 50%-kal csökkent az egyidejűleg fennálló vesekárosodás következtében (lásd a 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők

*Gyermekek (4-12 évesek)*

Egyszeri orális (20 mg/ttkg) levetiracetám dózis (6-12 éves) epilepsziás gyermekeknek való adását követően a felezési idő 6 óra volt. A teljes test clearance körülbelül 30%-kal volt magasabb, mint felnőtt epilepsziás betegek esetében.

Ismétlődő orális adagolást (20-60 mg/ttkg/nap) követően (4-12 éves) epilepsziás gyermekeknél a levetiracetám gyorsan felszívódott. A plazma csúcskoncentrációt 0,5-1,0 órával az adagolást követően mérték. A plazma csúcskoncentrációk és a görbe alatti terület esetében lineáris és a dózissal arányos növekedést figyeltek meg. Az eliminációs felezési idő körülbelül 5 óra volt. A látszólagos teljes test clearance 1,1 ml/perc/ttkg volt.

*Csecsemők és gyermekek (1 hónapostól 4 éves korig)*

A 100 mg/ml belsőleges oldat egyetlen (20 mg/ttkg) dózisának adását követően (1 hónapos és 4 éves kor közötti) epilepsziás gyermekek esetében a levetiracetám gyorsan felszívódott, és a plazma csúcskoncentrációkat körülbelül 1 órával az adagolás után mérték. A farmakokinetikai eredmények azt mutatták, hogy a felezési idő rövidebb (5,3 óra) volt, mint felnőtteknél (7,2 óra), a látszólagos clearance pedig gyorsabb (1,5 ml/perc/ttkg) volt, mint felnőtteknél (0,96 ml/perc/ttkg).

Az 1 hónapos és 16 éves közötti korú betegekkel lefolytatott populációs farmakokinetikai analízisben a testtömeg jelentős mértékű összefüggést mutatott a látszólagos clearance-szel (a clearance a testtömeg növekedésével együtt nőtt) és a látszólagos eloszlási volumennel. A kor szintén befolyásolta mindkét paramétert. Ez a hatás kifejezett volt a fiatalabb csecsemők esetében, fokozatosan csökkent az életkor növekedésével, majd a körülbelül 4 éves korosztályban elhanyagolható mértékűvé vált.

Mindkét populációs farmakokinetikai analízisben körülbelül 20%-kal emelkedett a levetiracetám látszólagos clearance-e, amikor egy enziminduktor antiepileptikummal adták együtt.

**5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, genotoxicitási és karcinogén potenciálra vonatkozó – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A klinikai vizsgálatokban nem észlelt, de patkányoknál és – kisebb mértékben – egereknél a humán expozíció szintjéhez hasonló mértékű expozíció mellett a klinikai alkalmazás szempontjából is esetleg jelentős májeltéréseket észleltek (a máj súlyának növekedése, centrilobularis hypertrophia, zsíros infiltráció és a májenzimek szérumszintjének emelkedése), melyek adaptív válaszreakciónak felelnek meg.

Patkányoknál legfeljebb 1800 mg/ttkg/nap (a mg/m2 vagy expozíció alapján ajánlott maximális humán dózis hatszorosa) dózisig sem a szülőknél, sem az F1 generációnál nem figyeltek meg a hímek vagy nőstények fertilitására vagy szaporodására gyakorolt mellékhatásokat.

Két embryofoetalis fejlődésvizsgálatot (EFD) végeztek patkányokon 400, 1200 és 3600 mg/ttkg/nap dózisokkal. 3600 mg/ttkg/nap dózisnál a két EFD vizsgálat közül csupán az egyikben fordult elő a csontrendszeri változások/minor anomáliák enyhe emelkedésével járó magzati testtömegcsökkenés. Nem jelentkezett embrionális mortalitásra gyakorolt hatás és nem emelkedett a malformációk előfordulásának aránya sem. A NOAEL (káros hatás még nem észlelhető‑szint, No Observed Adverse Effect Level) 3600 mg/ttkg/nap volt a vemhes nőstény patkányok (a mg/m2 alapon számított maximális ajánlott humán dózis, vagyis MRHD 12-szerese,) és 1200 mg/ttkg/nap a magzatok esetében.

Négy embryofoetalis fejlődésvizsgálatot végeztek nyulakon, 200, 600, 800, 1200 és 1800 mg/ttkg/nap dózisok alkalmazásával. Az 1800 mg/ttkg/nap dózisszint markáns anyai toxicitást indukált, valamint a magzati testtömeg csökkenését idézte elő, amely nagyobb gyakorisággal fordul elő olyan foetusoknál, amelyeknél cardiovascularis/csontrendszeri anomáliák mutathatók ki. A NOAEL érték <200 mg/ttkg/nap volt az anyaállatoknál és 200 mg/ttkg/nap a magzatoknál (a mg/m2 alapon számított MRHD-nak megfelelő érték).

Egy peri- és postnatalis fejlődésvizsgálatot végeztek patkányoknál, a levetiracetám 70, 350 és 1800 mg/ttkg/nap dózisaival. Az elválasztásig az F0 nőstényekre, illetve az F1 utódok túlélésére, fejlődésére valamint növekedésére vonatkozó NOAEL ≥ 1800 mg/ttkg/nap volt (a mg/m2 alapon számított MRHD 6-szorosának megfelelő érték).

Újszülött és fiatal patkányokon és kutyákon végzett állatkísérletek során nem tapasztaltak mellékhatásokat a standard fejlődési és érési végpontok egyikét tekintve sem, 1800 mg/ttkg/nap dózisszintig (a mg/m2 alapon számított MHRD 6-17-szerese).

**6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

**6.1 Segédanyagok felsorolása**

Tabletta mag:

kroszkarmellóz-nátrium,

makrogol 6000,

vízmentes kolloid szilícium-dioxid,

magnézium-sztearát.

Filmbevonat:

poli(vinil-alkohol) – részlegesen hidrolizált

titán-dioxid (E171),

makrogol 3350,

talkum,

**6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

**6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

**6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

**6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

10, 20, 30, 50, 60, 100 db filmtablettát tartalmazó alumínium/PVC buborékcsomagolás, dobozban és 200 db (2×100 db) filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

100×1 db filmtablettát tartalmazó alumínium/PVC, adagonként perforált buborékcsomagolás dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

**6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brussels

Belgium

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2000. szeptember 29.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015. augusztus 20.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Keppra 100 mg/ml belsőleges oldat.

**2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

100 mg levetiracetámot tartalmaz milliliterenként.

Ismert hatású segédanyagok:

2,7 mg metil-parahidroxi-benzoátot (E218), 0,3 mg propil-parahidroxi-benzoátot (E216) és 300 mg folyékony maltitot tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

**3. GYÓGYSZERFORMA**

Belsőleges oldat.

Tiszta folyadék.

**4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

**4.1 Terápiás javallatok**

A Keppra az újonnan diagnosztizált epilepsziában szenvedő, 16 éves kor feletti serdülők és felnőttek – másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő – parciális görcsrohamainak monoterápiában történő kezelésére javallt.

A Keppra kiegészítő kezelésként javallt:

* epilepsziában szenvedő felnőttek, serdülők, gyermekek és 1 hónapos kor feletti csecsemők – másodlagos generalizációval vagy anélkül fellépő – parciális görcsrohamainak kezelésére;
* juvenilis myoclonusos epilepsziában szenvedő felnőttek és 12 éves kor feletti gyermekek és serdülők myoclonusos görcsrohamainak kezelésére;
* idiopathiás generalizált epilepsziában szenvedő felnőttek és 12 éves kor feletti gyermekek és serdülők primer generalizált tónusos-clonusos görcsrohamainak kezelésére.

**4.2 Adagolás és alkalmazás**

Adagolás

*Parciális görcsrohamok*

Az ajánlott adagolás monoterápia (16 éves kor felett) és kiegészítő kezelés esetén megegyezik; az alábbiaknak megfelelően.

*Minden indikációra*

*Felnőttek (≥18 éves) és 50 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők (12 és betöltött 18. életév közötti korú) számára*

A kezdő terápiás dózis naponta 2 × 500 mg. Ez a dózis a kezelés első napjától kezdve alkalmazható.

A lehetséges mellékhatások enyhítésére, a kezelőorvos által végzett értékelés alapján a görcsrohamok csökkenésére alacsonyabb, napi 2× 250 mg-os kezdő dózis is adható, ami két hét múlva naponta 2× 500 mg-ra emelhető.

A terápiás válaszreakciótól és a tolerálhatóságtól függően a dózis legfeljebb napi 2 × 1500 mg-ig emelhető. Az adagok dózisok változtatása 2-4 hetente történhet, napi 2 × 250 mg-os vagy 2 × 500 mg-os emeléssel vagy csökkentéssel.

*50 kg-nál kisebb testtömegű (12 és betöltött 18. életév közötti korú) gyermekek és serdülők, és 1 hónaposnál idősebb gyermekek számára*

Az orvosnak a testtömeg, az életkor és a dózis szerint a legmegfelelőbb gyógyszerformát, kiszerelést és hatáserősséget kell felírnia. A dózis testtömegen alapuló módosításával kapcsolatban olvassa ela *Gyermekek és serdülők* pontot.

A kezelés leállítása

Amennyiben a levetiracetám alkalmazását meg kell szakítani, ajánlatos a gyógyszer adását fokozatosan abbahagyni (*például* felnőtteknél és 50 kg feletti testtömegű serdülőknél: 2-4 hetente napi 2 × 500 mg‑os dóziscsökkentéssel; .6 hónaposnál idősebb csecsemőknél, gyermekeknél és az 50 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél: a dózis csökkentése nem lépheti túl a napi 2 × 10 mg/ttkg‑ot kéthetente: csecsemőknél [6 hónaposnál fiatalabbaknál]: a dózis csökkentése nem haladhatja meg a kéthetente napi 2 × 7 mg/ttkg ütemet).

Különleges betegcsoportok

*Idősek (65 éves és idősebb kor)*

Csak a vesekárosodásban szenvedő idős betegek kezelése során szükséges a terápia módosítása (lásd alább, a „Vesekárosodás” című bekezdést).

*Vesekárosodás*

A napi dózist egyénenként kell megállapítani, a vesefunkció alapján.

Felnőttek esetében a dózist az alábbi táblázatnak megfelelően kell módosítani. E dózis táblázat használatához szükség van a kreatinin-clearance (CLcr) becsült értékének ismeretére, ml/perc egységben kifejezve. A CLcr (ml/perc) becslése felnőttek és 50 kg vagy ezt meghaladó testtömegű serdülők számára a következő képlet segítségével történik a szérum-kreatininszint (mg/dl) mért értéke alapján:

[140-életkor(évek)] × testtömeg (kg)

CLcr (ml/perc) = ------------------------------------------ (× 0,85 nőknél)

72 × szérum-kreatininszint (mg/dl)

Ezután a CLcr-értékét a testfelülethez (BSA – body surface area) kell igazítani az alábbiak szerint:



Az alkalmazott dózis módosítása károsodott vesefunkciójú, 50 kg-nál nagyobb testtömegű, felnőtt és serdülő betegeknél:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Csoport | Kreatinin-clearance (ml/perc/1,73 m2) | Dózis és gyakoriság |
| Normális vesefunkció  Enyhe vesekárosodás  Közepesen súlyos vesekárosodás  Súlyos vesekárosodás  Végstádiumú vesebetegségben szenvedő, dialízis-kezelésben részesülő betegek (1) | ≥ 80  50-79  30-49  < 30  - | naponta 2 × 500-1500 mg  naponta 2 × 500-1000 mg  naponta 2 × 250-750 mg  naponta 2 × 250-500 mg  naponta 1 × 500-1000 mg (2) |

(1) A levetiracetám-kezelés első napján 750 mg-os telítő dózis ajánlott.

(2) A dialízist követően egy 250-500 mg-os kiegészítő dózis alkalmazása ajánlott.

Vesekárosodásban szenvedő gyermekeknél a levetiracetám dózisát a vesefunkció alapján módosítani kell, mivel a levetiracetám clearance-e a vesefunkció függvénye. Ez az ajánlás a vesekárosodásban szenvedő felnőtt betegekkel végzett vizsgálatokon alapszik.

A ml/perc/1,73 m2-ben mért CLcr fiatal serdülőknél, gyermekeknél és csecsemőknél a szérum-kreatininszint (mg/dl) meghatározásból számítható ki az alábbi képlet (Schwartz-képlet) segítségével.

Testmagasság (cm) × ks

CLcr (ml/perc/1,73 m2) = --------------------------------------

szérum-kreatininszint (mg/dl)

ks= 0,45 az időre született csecsemőknél 1 éves korig; ks= 0,55 a 13 évesnél fiatalabb gyermekeknél és a serdülő lányoknál; ks= 0,7 a fiú serdülőknél

Az alkalmazott dózis módosítása károsodott vesefunkciójú csecsemőknél, gyermekeknél és 50 kg alatti testtömegű serdülő betegeknél:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Csoport | Kreatinin-clearance (ml/perc/1,73 m2) | Dózis és gyakoriság (1) | |
| 1 hónapos és a 6 hónapos kort még be nem töltött csecsemők | 6 - 23 hónap közötti korú csecsemők, gyermekek és 50 kg testtömeg alatti serdülők |
| Normális | ≥ 80 | naponta 2 × 7-21 mg/ttkg (0,07-0,21 ml/ttkg) | naponta 2 × 10-30 mg/ttkg  (0,10-0,30 ml/ttkg) |
| Enyhe | 50-79 | naponta 2 × 7-14 mg/ttkg  (0,07-0,14 ml/ttkg) | naponta 2 × 10-20 mg/ttkg  (0,10-0,20 ml/ttkg) |
| Közepes | 30-49 | naponta 2 × 3,5‑10,5 mg/ttkg (0,035‑0,105 ml/ttkg) | naponta 2 × 5-15 mg/ttkg  (0,05-0,15 ml/ttkg) |
| Súlyos | < 30 | naponta 2 × 3,5-7 mg/ttkg  (0,035-0,07 ml/ttkg) | naponta 2 × 5-10 mg/ttkg  (0,05-0,10 ml/ttkg) |
| Végstádiumú vesebetegségben szenvedő, dialízis kezelésben részesülő betegek | -- | naponta 1 × 7-14 mg/ttkg  (0,07-0,14 ml/ttkg) (2) (4) | naponta 1 × 10-20 mg/ttkg  (0,10-0,20 ml/ttkg) (3) (5) |

(1) A Keppra belsőleges oldatot a 250 mg alatti dózisoknál kell alkalmazni, olyan dózisoknál, amelyek nem többszörösei a 250 mg-nak, amikor az ajánlott dózis nem biztosítható több tabletta bevételével, valamint olyan betegek esetében, akik nem képesek lenyelni a tablettákat.

(2) A levetiracetám-kezelés első napján 10,5 mg/ttkg (0,105 ml/ttkg) telítő dózis ajánlott.

(3) A levetiracetám-kezelés első napján 15 mg/ttkg (0,15 ml/ttkg) telítő dózis ajánlott.

(4) A dialízist követően egy 3,5-7 mg/ttkg-os (0,035-0,07 ml/ttkg) kiegészítő dózis alkalmazása ajánlott.

(5) A dialízist követően egy 5-10 mg/ttkg-os (0,05-0,10 ml/ttkg) kiegészítő dózis alkalmazása ajánlott.

*Májkárosodás*

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban nem szükséges a dózis módosítása. Súlyos májkárosodásban a kreatinin-clearance a valóságosnál enyhébbnek mutatja a vesekárosodás mértékét. Emiatt 60 ml/perc/1,73 m2 alatti kreatinin-clerance-értékek esetében a napi fenntartó dózis 50 %-os csökkentése ajánlott.

Gyermekek és serdülők

Az orvosnak az életkornak, a testtömegnek és a dózisnak legmegfelelőbb gyógyszerformát, kiszerelést és hatáserősséget kell felírnia.

Csecsemőknél és 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél a Keppra belsőleges oldat az ajánlott gyógyszerforma. A rendelkezésre álló tabletták hatáserőssége továbbá nem megfelelő a 25 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek kezdő terápiájára, olyan betegek számára, akik nem képesek lenyelni a tablettákat, valamint a 250 mg alatti adagok alkalmazására. A fenti esetek mindegyikében a Keppra belsőleges oldatot kell alkalmazni.

*Monoterápia*

A monoterápiában alkalmazott Keppra-kezelés biztonságosságát és hatásosságát 16 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

*Újonnan diagnosztizált, másodlagos generalizációt mutató vagy nem mutató epilepsziában szenvedő, legalább 50 kg* testtömegű *serdülők (16 és betöltött 18. életév közötti korú), akiknél parciális görcsrohamok jelentkeznek.*

Kérjük, olvassa el a fenti, legalább 50 kg testtömegű *felnőttekre (≥18 évesek) és a 12 évesnél idősebb gyermekekre és serdülőkre (12 és betöltött 18. életév közötti korú) vonatkozó részt*.

*Kiegészítő kezelés 6-23 hónapos csecsemők, gyermekek (2-11 év között) és 50 kg-nál kisebb testtömegű (12-től betöltött 18 éves) gyermekek és serdülők számára*

A kezdő terápiás adag naponta 2 × 10 mg/ttkg.

A klinikai válaszreakciótól és a tolerálhatóságtól függően a dózis 2 hetente napi 2 × 10 mg/ttkg-mal emelhető, napi 2 × 30 mg/ttkg-ig. Az adag változtatását kéthetente legfeljebb napi 2 × 10 mg/ttkg csökkentéssel vagy emeléssel lehet végrehajtani. A legkisebb hatásos dózist kell alkalmazni minden indikációnál.

A legalább 50 kg testtömegű gyermekek dózisa megegyezik a felnőttek dózisával minden javallat esetén.

Kérjük, olvassa el a fenti, legalább 50 kg testtömegű *felnőttekre (≥18 évesek) és a 12 évesnél idősebb gyermekek és serdülőkre (12 és betöltött 18. életév közötti korú) vonatkozó részt* minden javallat esetén.

Ajánlott dózisok 6 hónapos kor feletti csecsemők, gyermekek és serdülők számára:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Testtömeg | Kezdő dózis:  naponta 2 × 10 mg/ttkg | Maximális dózis:  naponta 2 × 30 mg/ttkg |
| 6 kg  (1) | naponta 2 × 60 mg (0,6 ml) | naponta 2 × 180 mg (1,8 ml) |
| 10 kg  (1) | naponta 2 × 100 mg (1 ml) | naponta 2 × 300 mg (3 ml) |
| 15 kg  (1) | naponta 2 × 150 mg (1,5 ml) | naponta 2 × 450 mg (4,5 ml) |
| 20 kg  (1) | naponta 2 × 200 mg (2 ml) | naponta 2 × 600 mg (6 ml) |
| 25 kg | naponta 2 × 250 mg | naponta 2 × 750 mg |
| 50 kg felett  (2) | naponta 2 × 500 mg | naponta 2 × 1500 mg |

(1)  A 25 kg-os vagy annál kisebb testtömegű gyermekeknél a kezelést lehetőleg a Keppra 100 mg/ml belsőleges oldattal kell elkezdeni.

(2)  Az 50 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél alkalmazott dózis megegyezik a felnőttekével.

*Kiegészítő kezelés 1 hónapos életkornál idősebb, 6 hónaposnál fiatalabb csecsemők számára*

A kezdő terápiás adag naponta 2 × 7 mg/ttkg.

A klinikai válaszreakciótól és a tolerálhatóságtól függően a dózis 2 hetente napi 2 × 7 mg/ttkg-mal emelhető, a javasolt napi 2 × 21 mg/ttkg-os adagig. Az adag változtatását kéthetente legfeljebb napi 2 × 7 mg/ttkg emeléssel, illetve csökkentéssel lehet végrehajtani. A legkisebb hatásos dózist kell alkalmazni.

Csecsemőknél a kezelést a Keppra 100 mg/ml belsőleges oldattal kell kezdeni.

Adagolási javaslat 1 hónapos életkornál idősebb, 6 hónaposnál fiatalabb csecsemők számára:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Testtömeg | Kezdő adag:  naponta 2 × 7 mg/ttkg | Maximális adag:  naponta 2 × 21 mg/ttkg |
| 4 kg | naponta 2 × 28 mg (0,3 ml) | naponta 2 × 84 mg (0,85 ml) |
| 5 kg | naponta 2 × 35 mg (0,35 ml) | naponta 2 × 105 mg (1,05 ml) |
| 7 kg | naponta 2 × 49 mg (0,5 ml) | naponta 2 × 147 mg (1,5 ml) |

Három kiszerelés van forgalomban:

- 300 ml‑es palack 10 ml-es (legfeljebb 1000 mg levetiracetámot adagoló) szájfecskendővel, amely 0,25  ml-enkénti (25 mg-nak megfelelő) beosztással rendelkezik. Ezt a kiszerelést 4 éves vagy annál idősebb gyermekek, serdülők és felnőttek számára kell felírni.

- 150 ml-es palack 5 ml-es (legfeljebb 500 mg levetiracetámot adagoló) szájfecskendővel, amely 0,3 ml-től 5 ml-ig 0,1 ml-enkénti (10 mg-nak megfelelő) beosztással, illetve 0,25 ml-től 5 ml-ig 0,25 ml-enkénti (25 mg-nak megfelelő) beosztással rendelkezik.

A pontos adagolhatóság érdekében a 6 hónaposnál idősebb és 4 évesnél fiatalabb csecsemők és kisgyermekek számára ezt a kiszerelést kell felírni.

- 150 ml-es palack 1 ml-es (legfeljebb 100 mg levetiracetámot adagoló) szájfecskendővel, amely 0,05 ml-enkénti (5 mg-nak megfelelő) beosztással rendelkezik.

A pontos adagolhatóság érdekében az 1 hónapos vagy annál idősebb és 6 hónaposnál fiatalabb csecsemők számára ezt a kiszerelést kell felírni.

Az alkalmazás módja

A belsőleges oldatot egy pohár vízben vagy cumisüvegben lehet feloldani, és étellel vagy anélkül lehet bevenni. A szájon át történő alkalmazást követően előfordulhat, hogy a levetiracetám keserű íze érezhető.

**4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy más pirrolidon-származékkal, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

**4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél szükséges lehet a levetiracetám dózisának módosítása. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az alkalmazandó dózis megválasztása előtt ajánlatos a vesefunkció vizsgálata (lásd 4.2 pont).

Akut vesekárosodás

A levetiracetám alkalmazásához nagyon ritkán akut vesekárosodás társult, melynek megjelenési ideje néhány nap és néhány hónap közé esett.

Vérsejtszám

A levetiracetám alkalmazásával összefüggésben általában a kezelés kezdetekor, ritkán a vérsejtszámok csökkenését (neutropenia, agranulocytosis, leukopenia, thrombocytopenia és pancytopenia) írták le. Teljes vérképvizsgálat ajánlott azoknál a betegeknél, akik nagyfokú gyengeséget, lázat, visszatérő fertőzéseket, vagy véralvadási zavarokat tapasztalnak (lásd a 4.8 pont).

Öngyilkosság

Antiepileptikumokkal (többek között levetiracetámmal) kezelt betegeknél öngyilkosságot, öngyilkossági kísérletet, öngyilkossági gondolatokat és viselkedést jelentettek. Antiepileptikumok randomizált, placebokontrollos vizsgálatainak metaanalízise az öngyilkossági gondolatok és viselkedés kismértékben emelkedett kockázatát mutatta ki. Ezen kockázat mechanizmusa nem ismert.

Ennek következtében a betegeknél folyamatosan ellenőrizni kell a depressio és/vagy öngyilkossági gondolatok és viselkedés jeleit, és fontolóra kell venni a megfelelő kezelést. A betegek (és a betegek gondozóinak) figyelmét fel kell hívni arra, hogy kérjenek orvosi tanácsot, amennyiben a depressio és/vagy öngyilkossági gondolatok vagy viselkedés jelei lépnének fel.

Rendellenes és agresszív viselkedés

A levetiracetám pszichotikus tüneteket és viselkedési rendellenességeket okozhat, ideértve az ingerlékenységet és az agresszivitást. A levetiracetámmal kezelt betegeket monitorozni kell olyan pszichiátriai tünetek kialakulása tekintetében, amelyek fontos hangulati és/vagy személyiségváltozásra utalnak. Ha ilyen viselkedést észlel, fontolóra kell venni a kezelés módosítását vagy a fokozatos abbahagyását. Ha fontolóra veszi az abbahagyást, kérjük, olvassa el a 4.2 pontot.

A rohamok súlyosbodása

Mint más típusú epilepszia elleni gyógyszerek, a levetiracetám is növelheti ritkán a rohamok gyakoriságát vagy súlyosságát. Ezt a paradox hatást legtöbbször a levetiracetám alkalmazásának kezdetétől vagy a dózis növelésétől számított egy hónapon belül jelentették, és a gyógyszer abbahagyásával vagy a dózis csökkentésével visszafordítható volt. A betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy az epilepszia súlyosbodása esetén azonnal beszéljenek kezelőorvosukkal.

A feszültségfüggő nátriumcsatorna 8-as alfa-alegységének (SCN8A) mutációival rendelkező epilepsziás betegeknél például a hatásosság hiányáról vagy a rohamok súlyosbodásáról számoltak be.

Elektrokardiogram QT-intervallum megnyúlása

Ritka esetekben az EKG-n a QT-intervallum megnyúlását észlelték a forgalomba hozatalt követően előforduló mellékhatások jelentése során. A levetiracetámot óvatosan kell alkalmazni a QTc-intervallum megnyúlásában szenvedő betegek kezelésekor, a QTc-intervallumot befolyásoló gyógyszerekkel egyidejűleg kezelt betegeknél vagy azoknál a betegeknél, akiknél releváns, eleve meglévő szívbetegség vagy elektrolitzavar áll fenn.

Gyermekek

A gyermekekre vonatkozóan rendelkezésre álló adatok nem utalnak arra, hogy a készítmény befolyásolná a növekedést, illetve pubertást. Gyermekeknél a tanulásra, növekedésre, endokrin funkciókra, pubertásra és gyermekvállalásra gyakorolt hosszú távú hatások azonban továbbra is ismeretlenek.

Segédanyagok

.A Keppra 100 mg/ml belsőleges oldat metil-parahidroxi-benzoátot (E218) és propil- parahidroxi-benzoátot (E216) tartalmaz, amely vegyületek (esetleg késleltetett) allergiás reakciókat idézhetnek elő. A készítmény folyékony maltitot is tartalmaz, a ritka, örökletes fruktóz-intoleranciában szenvedő betegek nem szedhetik ezt a gyógyszert.

Nátrium

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz milliliterenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

**4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók**

Antiepileptikumok

Felnőttekkel végzett klinikai vizsgálatokból származó premarketing adatok szerint a levetiracetám nem befolyásolja a vizsgált egyéb antiepileptikumok (fenitoin, karbamazepin, valproinsav, fenobarbitál, lamotrigin, gabapentin és primidon) szérumkoncentrációját, továbbá ezek a gyógyszerek sem befolyásolják a levetiracetám farmakokinetikáját.

A felnőttekhez hasonlóan a 60 mg/ttkg/nap dózisszintig terjedő levetiracetám-dózisokkal kezelt gyermekeknél sem találtak a gyógyszerkészítmények közötti, klinikailag szignifikáns kölcsönhatásokra utaló bizonyítékot.

Epilepsziában szenvedő (4 és betöltött 18. életév közötti korú) gyermekeknél és serdülőknél észlelt farmakokinetikai kölcsönhatások retrospektív elemzése megerősítette, hogy a szájon át adott levetiracetámmal végzett kiegészítő kezelés nem befolyásolja az egyidejűleg adott karbamazepin és valproát egyensúlyi szérumkoncentrációit. Az adatok azonban arra utalnak, hogy az enzimindukciót okozó antiepileptikumokat szedő gyermekeknél 20%-kal magasabb a levetiracetám clearance-e. A dózis módosítása nem szükséges.

Probenecid

A renalis tubularis szekréciót gátló probenecid (napi 4 × 500 mg-os dózisban) csökkenti a levetiracetám elsődleges metabolitjának renalis clearance-ét, magáét a levetiracetámét azonban nem befolyásolja. Mindazonáltal az említett metabolit koncentrációja alacsony marad.

Metotrexát

Levetiracetám és metotrexát egyidejű alkalmazásakor a metotrexát clearance-ének csökkenését jelentették, aminek következtében a potenciálisan toxikus szintekig emelkedett/tartósan magas metotrexát-koncentrációt mértek a vérben. A vér metotrexát- és levetiracetám-szintjét gondosan monitorozni kell azoknál a betegeknél, akiket ezzel a két gyógyszerrel egyidejűleg kezelnek.

Orális fogamzásgátlók és egyéb farmakokinetikai interakciók

A levetiracetám napi 1000 mg-os dózisban alkalmazva nem befolyásolta az orális fogamzásgátlók (etinilösztradiol és levonorgesztrel) farmakokinetikáját; az endokrin paraméterekben (luteinizáló hormon és progeszteron) sem volt változás. A napi 2000 mg dózisú levetiracetám nem befolyásolta a digoxin és a warfarin farmakokinetikáját; nem változtatta meg a prothrombin-időt sem. Digoxinnal, orális fogamzásgátlókkal, illetve warfarinnal együtt történő alkalmazása nem befolyásolta a levetiracetám farmakokinetikáját.

Hashajtók

Izolált esetekben a levetiracetám csökkent hatásosságáról számoltak be , amikor az ozmotikusan ható makrogol hashajtót egyidejűleg alkalmazták szájon át adott levetiracetámmal. Ezért a makrogolt nem szabad szájon át alkalmazni a levetiracetám bevétele előtt, illetve után egy órán belül.

Ételek és alkohol

Az étkezés nem befolyásolta a levetiracetám felszívódását, annak sebességét azonban enyhén csökkentette.

A levetiracetám és az alkohol kölcsönhatására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

**4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőket szakorvosi tanácsadásban kell részesíteni. A levetiracetám-kezelés szükségességét felül kell vizsgálni, ha egy nő terhességet tervez. Mint minden antiepileptikus gyógyszer esetében, a levetiracetám alkalmazásának hirtelen megszakítása is kerülendő, mert ez áttöréses rohamokat eredményezhet, melyek mind az anyára, mind a születendő gyermekre nézve súlyos következményekkel járhatnak. Amikor csak lehetséges, a monoterápiát kell előnyben részesíteni, mivel az egyidejűleg több antiepileptikummal végzett kezelés, az adott antiepileptikumoktól függően, a veleszületett malformációk magasabb kockázatával járhat a monoterápiához képest.

Terhesség

A forgalomba hozatalt követően gyűjtött nagy mennyiségű adat levetiracetám monoterápiában részesülő terhes nőkről (több mint 1800, amelyek közül több mint 1500-nál az expozíció az 1. trimeszter során következett be) nem utal a jelentős veleszületett malformációk kockázatának növekedésére. Csak korlátozott mennyiségű bizonyíték áll rendelkezésre az intrauterin Keppra-monoterápiának kitett gyermekek idegrendszeri fejlődéséről. Ugyanakkor, a jelenlegi (körülbelül 100 gyermek bevonásával végzett) epidemiológiai vizsgálatok nem utalnak az idegrendszer fejlődési zavarainak vagy késedelmes fejlődésének megnövekedett kockázatára.

A levetiracetám terhesség alatt akkor alkalmazható, ha alapos értékelést követően megállapították, hogy klinikailag indokolt. Ebben az esetben a legalacsonyabb hatásos dózis ajánlott.

A terhesség alatti élettani változások hatással lehetnek a levetiracetám koncentrációjára. A terhesség ideje alatt a levetiracetám plazmakoncentrációinak csökkenését figyelték meg. Ez a csökkenés a harmadik trimeszterben kifejezettebb (a terhesség előtti kiindulási koncentráció maximum 60%-a). Biztosítani kell a levetiracetámmal kezelt terhes nők megfelelő klinikai kezelését.

Szoptatás

A levetiracetám kiválasztódik az anyatejbe. Emiatt a szoptatás nem ajánlott.

Ha azonban a szoptatás ideje alatt levetiracetám-kezelésre van szükség, a szoptatás fontosságának figyelembe vételével mérlegelni kell a kezelés előny/kockázat arányát, .

Termékenység

Állatkísérletekben nem figyeltek meg termékenységre gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont). Klinikai adatok nem állnak rendelkezésre, humán vonatkozásban a lehetséges kockázat mértéke nem ismert.

* 1. **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A levetiracetám kismértékben vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az egyéni érzékenységben fennálló esetleges különbségek miatt egyes betegek, főként a terápia kezdetén vagy a dózis emelését követően álmosságot vagy egyéb központi idegrendszeri tüneteket észlelhetnek. Emiatt ajánlatos az óvatosság olyan esetekben, amikor a betegeknek gyakorlottságot igénylő feladatokat kell teljesíteniük, például gépjárművezetéskor vagy gépek kezelésekor. A betegek lehetőleg ne vezessenek gépjárművet, illetve ne kezeljenek gépeket mindaddig, amíg be nem bizonyosodik, hogy a kezelés nem befolyásolja az ilyen tevékenységek végzéséhez szükséges képességeiket.

**4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a nasopharyngitis, a somnolentia, a fejfájás, a fáradtság és a szédülés voltak. Az alábbiakban ismertetett mellékhatásprofil valamennyi vizsgált indikációban végzett, placebokontrollos klinikai vizsgálatok összesített elemzésén alapszik, melyekben összesen 3416 beteget kezeltek levetiracetámmal. Ezeket az adatokat a levetiracetámmal végzett hasonló, nyílt, kiterjesztéses vizsgálatok, valamint a forgalomba hozatal utáni tapasztalatok egészítik ki. A levetiracetám biztonságossági profilja általában hasonló volt a különböző korcsoportok (felnőttek, valamint gyermekek és serdülők) és a jóváhagyott epilepszia javallatok esetében.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Felnőttekkel, serdülőkkel, gyermekekkel és 1 hónaposnál idősebb csecsemőkkel végzett klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatal utáni tapasztalatok alapján bejelentett mellékhatások listáját az alábbi táblázat ismerteti, szervrendszerek és előfordulási gyakoriság szerinti csoportosításban. A mellékhatások felsorolása csökkenő súlyossági sorrendben történik, és az előfordulási gyakoriságuk meghatározása a következő: nagyon gyakori (≥1/10); gyakori (≥1/100 ‑<1/10); nem gyakori (≥1/1000 ‑<1/100); ritka (≥1/10 000 ‑<1/1000) és nagyon ritka (<1/10 000).

| Szervrendszerenkénti  csoportosítás  MedDRA szerint | Gyakorisági kategória | | | | | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Nagyon gyakori | | Gyakori | | Nem gyakori | | Ritka | | Nagyon ritka | |
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések | Nasopharyngitis | |  | |  | | Fertőzés | |  | |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek |  | |  | | Thrombocytopenia, leukopenia | | Pancytopenia,neutropenia,  agranulocytosis | |  | |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek |  | |  | |  | | Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS)(1),  túlérzékenység  (beleértve az angiooedemát és az anaphylaxiát is) | |  | |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek |  | | Anorexia | | Testtömegcsökkenés, testtömeg-növekedés | | Hyponatraemia | |  | |
| Pszichiátriai kórképek |  | | Depressio, ellenséges magatartás/ agresszivitás, szorongás,  insomnia, idegesség/ ingerlékenység | | Öngyilkossági kísérlet, öngyilkossági gondolatok,pszichotikus zavar, szokatlan viselkedés, hallucináció, düh, zavartság, pánikroham, érzelmi labilitás/hangulat-ingadozások, izgatottság | | Befejezett öngyilkosság, személyiségzavar, gondolkodási zavarok, delirium | | Obszesszív-kompulzív zavar(2) | |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek | Somnolentia, fejfájás | | Convulsio, egyensúlyzavar, szédülés, letargia, tremor | | Amnesia, memóriazavar, koordinációs zavar /ataxia, paraesthesia, figyelemzavar | | Choreoathetosis, dyskinesia, hyperkinesia, járászavar, encephalopathia,  rohamok súlyosbodása  neuroleptikus malignus szindróma(3) | |  | |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek |  | |  | | Diplopia, homályos látás | |  | |  | |
| A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei |  | | Vertigo | |  | |  | |  | |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek |  | |  | |  | | Az elektrokardiogramon a QT-intervallum megnyúlása | |  | |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek |  | | Köhögés | |  | |  | |  | |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek |  | | Hasi fájdalom, diarrhoea, dyspepsia, hányás, nausea | |  | | Pancreatitis(1) | |  | |
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek |  | |  | | A májfunkciós vizsgálatok kóros eredménye | | Májelégtelenség, hepatitis | |  | |
|  |  | |  | |  | |  | |  | |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei |  | | Bőrkiütés | | Alopecia, ekcéma, pruritus | | Toxicus epidermalis necrolysis, Stevens–Johnson-szindróma, erythema multiforme | |  | |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei |  | |  | | Izomgyengeség, myalgia | | Rhabdomyolysis és a szérum kreatinfoszfokináz-szint emelkedése(3) | |  | |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek | |  | |  | |  | | Akut vesekárosodás | |  |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók |  | | Asthenia/  fáradtság | |  | |  | |  | |
| Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények |  | |  | | Sérülés | |  | |  | |

(1) Lásd az Egyes mellékhatások leírását.

(2) A forgalomba hozatalt követő felügyelet során nagyon ritka esetekben megfigyelték obszesszív-kompulzív zavarok (OCD) kialakulását olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében OCD vagy pszichiátriai betegség szerepelt.

(3) A gyakoriság jelentősen magasabb a japán betegeknél, mint a nem japán betegeknél.

Egyes mellékhatások leírása

*Többszervi túlérzékenységi reakciók*

Ritkán többszervi túlérzékenységi reakciókról (más néven eozinofíliás és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció, DRESS) számoltak be levetiracetámmal kezelt betegeknél. A klinikai manifesztációk a kezelés megkezdése után 2–8 héttel alakulhatnak ki. Ezek a reakciók változóan fejeződnek ki, de jellemzően lázzal, bőrkiütéssel, arcödémával, nyirokcsomó-gyulladással, hematológiai eltérésekkel járnak, illetve járhatnak különböző szervrendszerek, főként a máj érintettségével. Többszervi túlérzékenységi reakció gyanúja esetén a levetiracetám alkalmazását abba kell hagyni.

Nagyobb az anorexia kockázata, ha a levetiracetámot topiramáttal együtt adják.

Több alopeciás esetben gyógyulást tapasztaltak a levetiracetám alkalmazásának abbahagyásakor.

Egyes pancytopeniás esetekben csontvelő-szuppressziót észleltek.

Encephalopathiás esetek általában a kezelés elején fordultak elő (néhány naptól néhány hónapig) és a kezelés abbahagyása után reverzibilisek voltak.

Gyermekek és serdülők

Összesen 190, 1 hónapos és 4 éves kor közötti beteget kezeltek levetiracetámmal a placebokontrollos és nyílt, kiterjesztéses vizsgálatokban. Közülük 60 beteg placebokontrollos vizsgálatokban részesült levetiracetám-kezelésben. A 4-16 éves korúak esetében összesen 645 beteget kezeltek levetiracetámmal a placebokontrollos és nyílt, kiterjesztéses vizsgálatokban. Közülük 233 beteg placebokontrollos vizsgálatokban részesült levetiracetám-kezelésben. A fenti adatokat mindkét említett gyermekgyógyászati korcsoportban kiegészítik a levetiracetám forgalomba hozatal utáni alkalmazásával nyert tapasztalatok.

Végeztek továbbá egy, a forgalomba hozatalt követő gyógyszerbiztonsági vizsgálatot is 101, 12 hónaposnál fiatalabb csecsemő bevonásával. Az epilepsziában szenvedő, 12 hónaposnál fiatalabb csecsemők esetében nem állapítottak meg új gyógyszerbiztonsági aggályt a levetiracetám alkalmazásával kapcsolatban.

A levetiracetám mellékhatásprofilja általában hasonló volt a különböző korcsoportok (felnőttek, valamint gyermekek és serdülők) és a jóváhagyott epilepszia javallatok esetében. A gyermekeknél és serdülőknél végzett placebokontrollos klinikai vizsgálatokban nyert gyógyszerbiztonságossági eredmények összhangban voltak a levetiracetám felnőtteknél tapasztalt biztonságossági profiljával, a viselkedési és a pszichiátriai mellékhatások kivételével, amelyek gyermekeknél gyakoribbak voltak, mint felnőtteknél. A 4-16 éves gyermekeknél és serdülőknél a hányás (nagyon gyakori, 11,2%), az izgatottság (gyakori, 3,4%), a hangulatingadozások (gyakori, 2,1%), az érzelmi labilitás (gyakori, 1,7%), az agresszivitás (gyakori, 8,2%), a szokatlan viselkedés (gyakori, 5,6%) és a letargia (gyakori, 3,9%) gyakrabban fordult elő, mint a többi korcsoportban vagy az összesített biztonságossági profilban. Az 1 hónapos és 4 éves kor közötti csecsemők és gyermekek esetében az ingerlékenységet (nagyon gyakori, 11,7%) és a koordinációs zavart (gyakori, 3,3%) gyakrabban jelentették, mint a többi korcsoportban vagy az összesített biztonságossági profilban.

Egy kettős vak, placebokontrollos, non-inferioritás igazolására tervezett, gyermekgyógyászati biztonságossági vizsgálatban a levetiracetám kognitív és neuropszichológiai hatását elemezték 4-16 éves, parciális görcsrohamokban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél. Azt állapították meg, hogy a levetiracetám nem különbözött („nem rosszabb, mint” – non-inferior) a placebótól a Leiter-R-féle figyelem és memória, összetett memóriavizsgálat (Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite) kiindulási pontszámaihoz képest mért változás alapján a protokoll szerinti betegcsoportban. A viselkedési és emocionális funkcióhoz kapcsolódó eredmények romlást jeleztek a levetiracetám‑kezelés alatt álló betegeknél az agresszív viselkedés terén, amelyet validált ellenőrző listával (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist) végzett, szabványos és szisztematikus méréssel mutattak ki. Azoknál a betegeknél azonban, akik a levetiracetámot a hosszú távú, nyílt, követéses vizsgálatban is tovább szedték, általában nem tapasztaltak állapotromlást a viselkedési és emocionális funkció terén, nevezetesen, az agresszív viselkedéssel kapcsolatos mérési eredmények nem romlottak a kiindulási eredményekhez képest.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

**4.9 Túladagolás**

Tünetek

A Keppra túladagolási eseteiben somnolentia, agitatio, agresszivitás, tudatzavar, légzésdepressio és coma fordult elő.

A túladagolás kezelése

Akut túladagoláskor gyomormosás vagy hánytatás végezhető. A levetiracetámnak nincs specifikus antidotuma. A túladagolás kezelése tüneti jellegű, sor kerülhet hemodialízisre is. A művese extrakciós hatékonysága 60%-os a levetiracetám és 74%-os az elsődleges metabolit esetében.

**5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

**5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: antiepileptikumok, egyéb antiepileptikumok, ATC kód: N03AX14

A hatóanyag, a levetiracetám egy pirrolidon-származék (az α-etil-2-oxo-1-pirrolidin-acetamid S‑enantiomerje), kémiai szempontból nem áll rokonságban egyetlen jelenleg forgalomban lévő antiepileptikum hatóanyagával sem.

Hatásmechanizmus

A levetiracetám hatásmechanizmusa még nem teljesen tisztázott. Az *in vitro* és az *in vivo* vizsgálatok arra utalnak, hogy a levetiracetám nem változtatja meg az alapvető sejtfunkciókat és a normális neurotranszmissziót.

*In vitro* vizsgálatok szerint a levetiracetám oly módon hat az intraneuronális Ca2+-szintekre, hogy részlegesen gátolja az N-típusú Ca2+-áramokat, valamint csökkenti a Ca2+-felszabadulást az intraneuronális raktárakból. Emellett részlegesen gátolja a GABA és a glicin által szabályozott áramokban a cink és a β-karbolinok indukálta csökkenést. *In vitro* vizsgálatokban kimutatták továbbá, hogy rágcsálók agyszövetében a levetiracetám egy specifikus helyhez kötődik. Ez a kötőhely a synapticus vesicularis protein 2A, amely ismereteink szerint szerepet játszik a vesicula fúzióban és a neurotranszmitter exocitózisban. A levetiracetámnak és analógjainak a synapticus vesicularis protein 2A-hoz történő kötődési affinitási sorrendje korrelációt mutat az epilepszia egér audiogén modelljében tapasztalható görcsgátló hatékonyságukkal. E megfigyelés alapján úgy tűnik, hogy a levetiracetám és a synapticus vesicularis protein 2A közötti kölcsönhatás szerepet játszik a gyógyszer antiepileptikus hatásmechanizmusában.

Farmakodinámiás hatások

Állatkísérletes modelleken a levetiracetám a parciális és elsődlegesen generalizált görcsrohamok széles tartományában gátolja meg a görcsök fellépését anélkül, hogy prokonvulzív hatást fejtene ki. Elsődleges metabolitja inaktív. Embernél az epilepszia parciális és generalizált formáiban egyaránt (epileptiform kisüléseknél, illetve fotoparoxizmális válaszreakcióban) igazolódott a levetiracetám farmakológiai profilja alapján várható széles hatásspektrum.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

*Kiegészítő kezelés epilepsziában szenvedő felnőttek, serdülők gyermekek és 1 hónaposnál idősebb csecsemők- másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő – parciális görcsrohamainak kezelésére*

Felnőtteknél a napi 1000 mg-os, 2000 mg-os illetve 3000 mg-os, két egyenlő részre elosztott dózisban alkalmazott levetiracetám hatásosságát igazolták 3, kettős vak, placebokontrollos, legfeljebb 18 hetes kezelési időtartamú vizsgálatban. Egy összesített adatokon végzett elemzés szerint azon betegek százalékos aránya, akiknél az alapértékhez képest 50%-kal vagy nagyobb mértékben csökkent a parciális görcsrohamok hetenkénti gyakorisága stabil dózis mellett (12/14 hétig) 27,7%, 31,6% illetve 41,3% volt a sorrendben 1000, 2000 illetve 3000 mg levetiracetámmal kezelt betegeknél, a placebót kapó betegek esetében pedig ez az érték 12,6% volt.

Gyermekek és serdülők

Gyermekeknél és serdülőknél (4-16 éves) a levetiracetám hatásosságát igazolták egy kettős vak, placebokontrollos, 14 hetes terápiás időtartamú vizsgálatban, amelybe 198 beteget vontak be. Ebben a vizsgálatban a betegek napi 60 mg/ttkg-os fix dózisban kapták a levetiracetámot (napi kétszeri adagolásban).

A levetiracetámmal kezelt betegek 44,6%-ánál, míg a placebót kapó betegek 19,6%-ánál csökkent a kiindulási értékhez képest legalább 50%-kal a parciális görcsrohamok hetenkénti gyakorisága. A tovább folytatott, hosszan tartó kezelés mellett a betegek 11,4%-a legalább 6 hónapig, 7,2%-uk pedig legalább 1 évig rohammentes volt.

Gyermekeknél (1 hónapos és 4 évesnél fiatalabb) a levetiracetám hatásosságát egy kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban értékelték, amelybe 116 beteget vontak be, akiket 5 napig kezeltek. Ebben a vizsgálatban a betegeknek naponta 20 mg/ttkg, 25 mg/ttkg, 40 mg/ttkg vagy 50 mg/ttkg belsőleges oldatot írtak fel a kor szerinti titrációs sémának megfelelően. A vizsgálatban a 20 mg/ttkg/nap dózist 40 mg/ttkg/nap dózisra emelték, 1 hónapostól a 6 hónapos kor betöltéséig csecsemőknél, illetve 25 mg/ttkg/nap dózisról 50 mg/ttkg/nap dózisra a 6 hónaposnál idősebb csecsemők és 4 évesnél fiatalabb gyermekek esetén. A teljes napi dózist napi kétszeri dózisra osztva kapták.

A hatásosság elsődleges fokmérője a válaszarány volt (a betegek azon százaléka, akiknél a kiinduláshoz képest 50%‑nál nagyobb arányban csökkent a napi átlagos parciális görcsrohamok előfordulási gyakorisága), amit egy 48 órás video-EEG‑t használó „vak”, központi leolvasó értékelt. A hatásossági analízisbe 109, olyan beteget vontak be, akik mind a vizsgálat megkezdésekor, mind az értékelési periódusok alatt legalább 24 órán keresztüli video-EEG megfigyelés alatt álltak. A levetiracetámmal kezelt betegek 43,6 %-a, illetve a placebót szedők 19,6%-a volt kezelésre reagálónak tekinthető. Az eredmények minden korcsoportban konzisztensek. Folyamatos, hosszú távú kezelés mellett a betegek 8,6%-a volt legalább 6 hónapig és 7,8%-uk volt legalább 1 évig rohammentes.

35, parciális görcsrohamokban szenvedő, 1 évesnél fiatalabb csecsemőt kezeltek placebokontrollos klinikai vizsgálatokban, akik közül csak 13 volt 6 hónaposnál fiatalabb,

*Monoterápia újonnan diagnosztizált epilepsziában szenvedő, 16 éves kor feletti betegek – másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő – parciális görcsrohamainak kezelésére*

A monoterápiában alkalmazott levetiracetám hatásosságát egy kettős vak, párhuzamos csoportú, szabályozott hatóanyag-leadású (CR – controlled release) karbamazepinnel történő „non-inferiority” összehasonlításban állapították meg, 576 újonnan vagy nemrégiben diagnosztizált epilepsziában szenvedő 16 éves vagy idősebb betegnél. Valamennyi beteg vagy nem-provokált parciális görcsrohamokban vagy csak generalizált tónusos-klónusos görcsrohamokban szenvedett. A betegeket napi 400 – 1200 mg karbamazepin CR-re vagy 1000 – 3000 mg levetiracetámra randomizálták, a kezelés időtartama pedig - a válaszreakciótól függően - legfeljebb 121 hét volt.

Hathónapos rohammentességet értek el a levetiracetámmal kezelt betegek 73,0%-a és a karbamazepin CR-rel kezelt betegek 72,8%-a esetében, a korrigált abszolút különbség a kezelések között 0,2% volt (95%-os CI: -7,8 8,2). A betegek több mint a fele maradt rohammentes 12 hónapon keresztül (56% a levetiracetámmal, illetve 58,5% a karbamazepin CR-rel kezelt betegek esetében).

Egy, a klinikai gyakorlatot tükröző vizsgálatban az egyidejűleg adott egyéb antiepileptikumo(ka)t el lehetett vonni korlátozott számú, a kiegészítő levetiracetám-kezelésre reagáló beteg esetében (69 felnőtt beteg közül 36-nál).

*Kiegészítő kezelés juvenilis myoclonusos epilepsziában szenvedő felnőttek és 12 éves kor feletti gyermekek és serdülők myoclonusos görcsrohamainak kezelésére*

A levetiracetám hatásosságát igazolták egy kettős vak, placebokontrollos, 16 hetes vizsgálatban, 12 éves vagy idősebb, különböző szindrómák formájában fellépő myoclonusos görcsrohamokkal járó idiopathiás generalizált epilepsziában szenvedő betegeknél. A betegek többsége juvenilis myoclonusos epilepsziában szenvedett.

Ebben a vizsgálatban a levetiracetám dózisa napi 3000 mg volt, 2 egyenlő részre elosztva.

A levetiracetámmal kezelt betegek 58,3%-ánál, illetve a placebót kapó betegek 23,3%-ánál csökkent hetenként legalább 50%-kal azon napok száma, amelyeken myoclonusos görcsrohamok léptek fel. A tovább folytatott, hosszan tartó kezelés mellett a betegek 28,6%-a legalább 6 hónapig, 21,0%-uk pedig legalább 1 évig volt myoclonusos görcsrohamoktól mentes.

*Kiegészítő kezelés idiopathiás generalizált epilepsziában szenvedő felnőttek és 12 éves kor feletti gyermekek és serdülők primer generalizált tónusos-clonusos görcsrohamainak kezelésére*

A levetiracetám hatásosságát állapították meg egy olyan kettős vak, placebokontrollos, 24 hetes vizsgálatban, amelybe különböző szindrómák (juvenilis myoclonusos epilepszia, juvenilis absence epilepszia, gyermekkori absence epilepszia, illetve ébredési grand mal görcsrohamokkal járó epilepszia) formájában fellépő primer generalizált tónusos-clonusos (PGTC) görcsrohamokkal járó idiopathiás generalizált epilepsziában szenvedő felnőtteket, serdülőket és – korlátozott számban – gyermekeket vontak be. Ebben a vizsgálatban a levetiracetám dózisa felnőtteknél és serdülőknél napi 3000 mg, gyermekeknél pedig napi 60 mg/ttkg volt, 2 egyenlő részre elosztva.

A levetiracetámmal kezelt betegek 72,2%-ánál, illetve a placebót kapók 45,2%-ánál csökkent legalább 50%-kal a PGTC görcsrohamok hetenkénti gyakorisága. A tovább folytatott, hosszan tartó kezelés mellett a betegek 47,4%-a legalább 6 hónapig, 31,5%-uk pedig legalább 1 évig mentes volt a tónusos-clonusos görcsrohamoktól.

**5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A levetiracetám igen jól oldódó és permeábilis vegyület. Farmakokinetikai profilja lineáris, alacsony egyénen belüli és egyének közötti variabilitással. Ismételt alkalmazás esetén nem változik a gyógyszer clearance-e. A kinetikai mutatók nemre, rasszra és a cirkadián ritmusra vonatkozóan sem mutatnak lényeges különbséget. A Keppra farmakokinetikai jellemzői hasonlóak egészséges önkéntesek és epilepsziában szenvedő betegek esetében.

A gyógyszer teljes és lineáris felszívódása következtében a plazmaszintek előre megjósolhatók a levetiracetám mg/testtömegkg-ban kifejezett oralis dózisa alapján. Emiatt nincs szükség a levetiracetám plazmaszintjének monitorozására.

Szignifikáns korrelációt mutattak ki a nyálban és a plazmában mérhető koncentrációk között felnőtteknél és gyermekeknél (a nyál/plazma koncentráció aránya 1 és 1,7 között változott a tabletta esetében, valamint az adagolás után 4 órával a belsőleges oldat esetében).

Felnőttek és serdülők

Felszívódás

Orális alkalmazást követően a levetiracetám gyorsan felszívódik. Abszolút biológiai felhasznál-hatósága (bioavailability) közel 100%.

A plazma csúcskoncentrációt (Cmax) az adagolást követően 1,3 óra múlva éri el. Az egyensúlyi (steady-state) állapot napi kétszeri adagolás esetében 2 nap múlva áll be.

A plazma csúcskoncentráció (Cmax) értéke egyetlen 1000 mg-os dózis alkalmazását követően 31, napi 2 × 1000 mg-os ismételt adagolás esetén pedig 43 μg/ml.

A felszívódás mértékét sem az alkalmazott dózis, sem az étel nem befolyásolja.

Eloszlás

Ember esetében nem állnak rendelkezésre a gyógyszer szöveti eloszlására vonatkozó adatok.

Sem a levetiracetám, sem elsődleges metabolitja nem kötődik jelentős mértékben a plazmafehérjékhez (< 10%). A levetiracetám eloszlási térfogata körülbelül 0,5-0,7 l/ttkg, tehát a test teljes víztérfogatához igen közeli érték.

Biotranszformáció

Az emberi szervezetben a levetiracetám metabolizmusa nem jelentős mértékű. A metabolizmus legfőbb (a dózis 24%-át érintő) útja az acetamid csoport enzimatikus hidrolízise. Az elsődleges metabolit, az ucb L057 képződésében nem játszanak szerepet a máj citokróm P450 izoenzimjei. Az acetamid csoport hidrolízise számos szövetben mérhető, többek között a vérsejtekben is. Az ucb L057 metabolit farmakológiailag inaktív.

Két jelentéktelen metabolitot is azonosítottak. Egyikük (a dózis 1,6%-a) a pirrolidon gyűrű hidroxilációja, másikuk (a dózis 0,9%-a) pedig a pirrolidon gyűrű megnyílása révén keletkezik. Egyéb, eddig még nem azonosított komponensek csak a dózis 0,6%-át teszik ki.

Sem a levetiracetám, sem elsődleges metabolitja esetében nem bizonyították *in vivo* körülmények között az enantiomerek egymásba történő kölcsönös átalakulását.

*In vitro* a levetiracetám és elsődleges metabolitja nem gátolta a főbb humán citokróm P450 izoenzimek (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 és 1A2), a glükuronil transzferáz (UGT1A1 és UGT1A6) és az epoxid-hidroxiláz aktivitását. Ezen kívül *in vitro* a levetiracetám nem befolyásolja a valproinsav glükuronidációját sem.

Emberi májsejt-tenyészetben a levetiracetámnak alig vagy egyáltalán nincs hatása a CYP1A2-re, a SULT1E1-re, illetve az UGT1A1-re. A levetiracetám a CYP2B6 és a CYP3A4 enyhe indukcióját okozta. Az orális fogamzásgátlókra, a digoxinra és a warfarinra vonatkozó in vitro adatok és in vivo interakciós adatok arra utalnak, hogy nem várható jelentős enzimindukció in vivo. Emiatt valószínűtlen, hogy a Keppra interakcióba lépne más gyógyszerekkel, illetve fordítva.

Elimináció

Felezési ideje a plazmában 7 ± 1 óra, és ez nem változik sem a dózis, sem az alkalmazás módja, sem pedig az ismételt adagolás függvényében. Az átlagos teljes test clearance 0,96 ml/perc/ttkg volt.

A kiválasztás döntően a vizelettel történik, ami átlagosan a dózis 95%-át jelenti (körülbelül a dózis 93%-a ürül 48 órán belül). A széklettel csak a dózis 0,3%-a választódik ki.

Ismétlődő adagolás esetén a vizelettel történő kumulatív kiválasztódás során a levetiracetám 66%-a, illetve az elsődleges metabolit 24%-a ürül ki az első 48 óra alatt.

A levetiracetám és az ucb L057 renalis clearance-értéke 0,6, illetve 4,2 ml/perc/ttkg, ami arra utal, hogy a levetiracetám glomerularis filtrációval, majd ezt követő tubularis reabszorpcióval ürül, és hogy az elsődleges metabolit kiválasztásában a glomerularis filtráció mellett az aktív tubularis szekréció is szerepet játszik. A levetiracetám kiválasztása korrelációt mutat a kreatinin-clearance-szel.

Idősek

Idős betegeknél a felezési idő körülbelül 40%-kal megnő (10-11 órára). Ennek oka a vesefunkció romlása ebben a betegcsoportban (lásd a 4.2 pont).

Vesekárosodás

Mind a levetiracetám, mind elsődleges metabolitjának teljes test clearance-e korrelációt mutat a kreatinin-clearance-szel. Ajánlatos tehát a Keppra napi fenntartó dózisát közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban a kreatinin-clearance alapján módosítani (lásd a 4.2 pont).

Anuriás, a veseelégtelenség végstádiumában lévő felnőtt betegeknél a felezési idő körülbelül 25, illetve 3,1 óra volt a dialízisek közötti, illetve a dialízisek alatti periódusokban.

A levetiracetám frakcionális eltávolítása egy normál 4 órás dialízis időszak alatt 51% volt.

Májkárosodás

Enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban nem észleltek lényeges változást a levetiracetám clearance-ben. A legtöbb súlyos májkárosodásban szenvedő betegnél a levetiracetám clearance több, mint 50%-kal csökkent az egyidejűleg fennálló vesekárosodás következtében (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők

*Gyermekek (4-12 évesek)*

Egyszeri orális (20 mg/ttkg) levetiracetám dózis (6-12 éves) epilepsziás gyermekeknek történő adását követően a felezési idő 6 óra volt. A teljes test clearance körülbelül 30%-kal volt magasabb, mint felnőtt epilepsziás betegek esetében.

Ismétlődő oralis adagolást (20-60 mg/ttkg/nap) követően (4-12 éves) epilepsziás gyermekeknél a levetiracetám gyorsan felszívódott. A plazma csúcskoncentrációt 0,5-1,0 órával az adagolást követően mérték. A plazma csúcskoncentrációk és a görbe alatti terület esetében lineáris és a dózissal arányos növekedést figyeltek meg. Az eliminációs felezési idő körülbelül 5 óra volt. A látszólagos teljes test clearance 1,1 ml/perc/ttkg volt.

*Csecsemők és gyermekek (1 hónapostól 4 éves korig)*

A 100 mg/ml belsőleges oldat egyetlen (20 mg/ttkg) dózisának adását követően (1 hónapos és 4 éves kor közötti) epilepsziás gyermekek esetében a levetiracetám gyorsan felszívódott, és a plazma csúcskoncentrációkat körülbelül 1 órával az adagolás után mérték. A farmakokinetikai eredmények azt mutatták, hogy a felezési idő rövidebb (5,3 óra) volt, mint felnőtteknél (7,2 óra), a látszólagos clearance pedig gyorsabb (1,5 ml/perc/ttkg) volt, mint felnőtteknél (0,96 ml/perc/ttkg).

Az 1 hónapos és 16 éves közötti korú betegekkel lefolytatott populációs farmakokinetikai analízisben a testtömeg jelentős mértékű összefüggést mutatott a látszólagos clearance-szel (a clearance a testtömeg növekedésével együtt nőtt) és a látszólagos eloszlási volumennel. A kor szintén befolyásolta mindkét paramétert. Ez a hatás kifejezett volt a fiatalabb csecsemők esetében, fokozatosan csökkent az életkor növekedésével, majd a körülbelül 4 éves korosztályban elhanyagolható mértékűvé vált.

Mindkét populációs farmakokinetikai analízisben körülbelül 20%-kal emelkedett a levetiracetám látszólagos clearance-e, amikor egy enziminduktor antiepileptikummal adták együtt.

**5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, genotoxicitási és karcinogén potenciálra vonatkozó – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A klinikai vizsgálatokban nem észlelt, de patkányoknál és – kisebb mértékben – egereknél a humán expozíció szintjéhez hasonló mértékű expozíció mellett a klinikai alkalmazás szempontjából is esetleg jelentős májeltéréseket észleltek (a máj súlyának növekedése, centrilobularis hypertrophia, zsíros infiltráció és a májenzimek szérumszintjének emelkedése), melyek adaptív válaszreakciónak felelnek meg.

Patkányoknál legfeljebb 1800 mg/ttkg/nap (a mg/m2 vagy expozíció alapján ajánlott maximális humán dózis hatszorosa) dózisig sem a szülőknél, sem az F1 generációnál nem figyeltek meg a hímek vagy nőstények fertilitására vagy szaporodására gyakorolt mellékhatásokat.

Két embryofoetalis fejlődésvizsgálatot (EFD) végeztek patkányoknál 400, 1200 és 3600 mg/ttkg/nap dózisokkal. 3600 mg/ttkg/nap dózisnál a két EFD vizsgálat közül csupán az egyikben fordult elő a csontrendszeri változások/minor anomáliák enyhe emelkedésével járó magzati testtömegcsökkenés. Nem jelentkezett embryonalis mortalitásra gyakorolt hatás és nem emelkedett a malformációk előfordulásának aránya sem. A NOAEL (káros hatás még nem észlelhető‑szint, No Observed Adverse Effect Level) 3600 mg/ttkg/nap volt a vemhes nőstény patkányok (a mg/m2 alapon számított maximális ajánlott humán dózis, vagyis MRHD 12-szerese,) és 1200 mg/ttkg/nap a magzatok esetében.

Négy embryofoetalis fejlődésvizsgálatot végeztek nyulakon, 200, 600, 800, 1200 és 1800 mg/ttkg/nap dózisok alkalmazásával. Az 1800 mg/ttkg/nap dózisszint jelentős anyai toxicitást indukált, valamint a magzati testtömeg csökkenését idézte elő, amely nagyobb gyakorisággal fordul elő olyan foetusoknál, amelyeknél cardiovascularis/csontrendszeri anomáliák mutathatók ki. A NOAEL-érték <200 mg/ttkg/nap volt az anyaállatoknál és 200 mg/ttkg/nap a magzatoknál (a mg/m2 alapon számított MRHD-nak megfelelő érték).

Egy peri- és postnatalis fejlődésvizsgálatot végeztek patkányoknál, a levetiracetám 70, 350 és 1800 mg/ttkg/nap dózisaival. Az elválasztásig az F0 nőstényekre, illetve az F1 utódok túlélésére, fejlődésére valamint növekedésére vonatkozó NOAEL ≥ 1800 mg/ttkg/nap volt (a mg/m2 alapon számított MRHD 6-szorosának megfelelő érték).

Újszülött és fiatal patkányokon és kutyákon végzett állatkísérletek során nem tapasztaltak mellékhatásokat a standard fejlődési és érési végpontok egyikét tekintve sem, 1800 mg/ttkg/nap dózisszintig (a mg/m2 alapon számított MHRD 6-17-szerese).

**6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

**6.1 Segédanyagok felsorolása**

nátrium-citrát

citromsav-monohidrát

metil-parahidroxi-benzoát (E218)

propil-parahidroxi-benzoát (E216)

ammónium-glicirrizát

glicerin (E422)

folyékony maltit (E965)

aceszulfám-kálium (E950)

szőlő aroma

tisztított víz

**6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

**6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

Az első felbontást követően: 7 hónap.

**6.4 Különleges tárolási előírások**

A fénytől való védelem érdekébenaz eredeti palackban tárolandó.

**6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

300 ml-es borostyánszínű (III-as típusú) üvegpalack, fehér gyermekbiztonsági kupakkal (polipropilén) lezárva, kartondobozban, amely tartalmaz még egy 10 ml-es, beosztással ellátott szájfecskendőt (polipropilén, polietilén) és egy fecskedőhöz való adaptert (polietilén.

150 ml-es borostyánszínű (III-as típusú) üvegpalack, fehér gyermekbiztonsági kupakkal (polipropilén) lezárva, kartondobozban, amely tartalmaz még egy 5 ml-es, beosztással ellátott szájfecskendőt (polipropilén, polietilén) és egy fecskedőhöz való adaptert (polietilén.

150 ml-es borostyánszínű (III-as típusú) üvegpalack, fehér gyermekbiztonsági kupakkal (polipropilén) lezárva, kartondobozban, amely tartalmaz még egy 1 ml-es, beosztással ellátott szájfecskendőt (polipropilén, polietilén) és egy fecskedőhöz való adaptert (polietilén.

**6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brussels

Belgium

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/00/146/027

EU/1/00/146/031

EU/1/00/146/032

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2000. szeptember 29.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015. augusztus 20.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Keppra 100 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

**2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

100 mg levetiracetámot tartalmaz milliliterenként.

500 mg levetiracetámot tartalmaz 5 ml-es injekciós üvegenként.

Ismert hatású segédanyag:

19 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

**3. GYÓGYSZERFORMA**

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Tiszta, színtelen oldat.

**4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

**4.1 Terápiás javallatok**

A Keppra az újonnan diagnosztizált epilepsziában szenvedő, 16 éves kor feletti serdülők és felnőttek – másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő – parciális görcsrohamainak monoterápiában történő kezelésére javallt.

A Keppra kiegészítő kezelésként javallt:

* epilepsziában szenvedő felnőttek, serdülők és 4 éves kor feletti gyermekek – másodlagos generalizációval vagy anélkül fellépő – parciális görcsrohamainak kezelésére;
* juvenilis myoclonusos epilepsziában szenvedő felnőttek és 12 éves kor feletti gyermekek és serdülők myoclonusos görcsrohamainak kezelésére;
* idiopathiás generalizált epilepsziában szenvedő felnőttek és 12 éves kor feletti gyermekek és serdülők primer generalizált tónusos-clonusos görcsrohamainak kezelésére.

A Keppra koncentrátum alternatív készítmény olyan betegek számára, akiknél a szájon át történő alkalmazás átmenetileg nem lehetséges.

**4.2 Adagolás és alkalmazás**

Adagolás

A Keppra-terápia intravénásan, illetve szájon át történő alkalmazással egyaránt elkezdhető.

Az intravénásról a szájon át történő alkalmazásra, illetve az oralisról az intravénás alkalmazásra való áttérés közvetlenül, titrálás nélkül végezhető. A teljes napi összdózist és az adagolás gyakoriságát változatlanul kell hagyni.

*Parciális görcsrohamok*

Az ajánlott adagolás monoterápia (16 éves kor felett) és kiegészítő kezelés esetén megegyezik; az alábbiaknak megfelelően.

*Minden indikációra*

Felnőttek (≥18 éves) és 50 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű (12 és betöltött 18. életév közötti korú) gyermekek és serdülők számára

A kezdő dózis naponta 2 × 500 mg. Ez a dózis a kezelés első napjától kezdve alkalmazható.

A lehetséges mellékhatások enyhítésére, a kezelőorvos által végzett értékelés alapján a görcsrohamok csökkenésére alacsonyabb, napi 2× 250 mg-os kezdő dózis is adható, ami két hét múlva naponta 2× 500 mg-ra emelhető.

A terápiás válaszreakciótól és a tolerálhatóságtól függően a napi dózis 2 × 1500 mg-ig emelhető. A dózisok változtatása 2-4 hetente történhet, napi 2 × 250 mg-os vagy 2 × 500 mg-os emeléssel vagy csökkentéssel.

*50 kg-nál kisebb testtömegű (12 és betöltött 18. életév közötti korú) gyermekek és serdülők, valamint 4 évesnél idősebb gyermekek számára*

Az orvosnak a testtömeg, az életkor és a dózis szerint a legmegfelelőbb gyógyszerformát, kiszerelést és hatáserősséget kell felírnia. A dózis testtömegen alapuló módosításával kapcsolatban olvassa el a *Gyermekek és serdülők* pontot.

A kezelés időtartama

Intravénás levetiracetám alkalmazásával kapcsolatban nincsenek 4 napnál hosszabb időszakra vonatkozó tapasztalatok.

A kezelés leállítása

Amennyiben a levetiracetám alkalmazását meg kell szakítani, ajánlatos a gyógyszer adását fokozatosan abbahagyni (például felnőtteknél és 50 kg feletti testtömegű serdülőknél: 2-4 hetente napi 2 × 500 mg-os dóziscsökkentéssel; 50 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél: a dózis csökkentése nem lépheti túl a napi 2 × 10 mg/ttkg-ot kéthetente).

Különleges betegcsoportok

*Idősek (65 éves és idősebb kor)*

Csak a vesekárosodásban szenvedő idős betegek kezelése során szükséges a terápia módosítása (lásd alább, a „Vesekárosodás” című bekezdést).

*Vesekárosodás*

A napi dózist egyénenként kell megállapítani, a vesefunkció alapján.

Felnőttek esetében a dózist az alábbi táblázatnak megfelelően kell beállítani. A dózistáblázat használatához szükség van a kreatinin-clearance (CLcr) becsült értékének ismeretére, ml/perc egységben kifejezve. A CLcr (ml/perc) becslése felnőttek és 50 kg vagy ezt meghaladó testtömegű serdülők számára a következő képlet segítségével történik a szérum-kreatininszint (mg/dl) mért értéke alapján:

[140-életkor(évek)] × testtömeg (kg)

CLcr (ml/perc) = ------------------------------------------ (× 0,85 nőknél)

72 × szérum-kreatininszint (mg/dl)

Ezután a CLcr-értékét a testfelülethez (BSA – body surface area) kell igazítani az alábbiak szerint:



Az alkalmazott dózis módosítása károsodott vesefunkciójú, 50 kg-nál nagyobb testtömegű, felnőtt és serdülő betegeknél:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Csoport | Kreatinin-clearance (ml/perc/1,73 m2) | Dózis és gyakoriság |
| Normális vesefunkció  Enyhe vesekárosodás  Közepesen súlyos vesekárosodás  Súlyos vesekárosodás  Végstádiumú vesebetegségben szenvedő, dialízis-kezelésben részesülő betegek (1) | ≥ 80  50-79  30-49  < 30  - | naponta 2 × 500-1500 mg  naponta 2 × 500-1000 mg  naponta 2 × 250-750 mg  naponta 2 × 250-500 mg  naponta 1 × 500-1000 mg (2) |

(1) A levetiracetám-kezelés első napján 750 mg-os telítő dózis ajánlott.

(2) A dialízist követően egy 250-500 mg-os kiegészítő dózis alkalmazása ajánlott.

Vesekárosodásban szenvedő gyermekeknél a levetiracetám dózisát a vesefunkció alapján módosítani kell, mivel a levetiracetám clearance-e a vesefunkció függvénye. Ez az ajánlás a vesekárosodásban szenvedő felnőtt betegekkel végzett vizsgálatokon alapszik.

A ml/perc/1,73 m2-ben mért CLcr fiatal serdülőknél és gyermekeknél a szérum-kreatininszint (mg/dl) meghatározásból számítható ki az alábbi képlet (Schwartz-képlet) segítségével.

               Testmagasság (cm) × ks

CLcr (ml/perc/1,73 m2) = --------------------------------------

                 Szérum-kreatininszint (mg/dl)

ks= 0,55 a 13 évesnél fiatalabb gyermekeknél és a serdülő lányoknál; ks= 0,7 a fiú serdülőknél

Az alkalmazott dózis módosítása károsodott vesefunkciójú gyermekeknél és 50 kg alatti testtömegű serdülő betegeknél:

| Csoport | Kreatinin-clearance (ml/perc/1,73 m2) | Dózis és gyakoriság |
| --- | --- | --- |
| Gyermekek 4 éves kortól és 50 kg testtömeg alatti serdülők |
| Normális | ≥ 80 | naponta 2 × 10-30 mg/ttkg (0,10-0,30 ml/ttkg) |
| Enyhe | 50-79 | naponta 2 × 10-20 mg/ttkg (0,10-0,20 ml/ttkg) |
| Közepes | 30-49 | naponta 2 × 5-15 mg/ttkg (0,05-0,15 ml/ttkg) |
| Súlyos | < 30 | naponta 2 × 5-10 mg/ttkg (0,05-0,10 ml/ttkg) |
| Végstádiumú vesebetegségben szenvedő, dialízis-kezelésben részesülő betegek | -- | naponta 1 × 10-20 mg/ttkg (0,10-0,20 ml/ttkg) (1) (2) |

(1) A levetiracetám-kezelés első napján 15 mg/ttkg (0,15 ml/ttkg) telítő dózis ajánlott.

(2) Dialízist követően egy 5-10 mg/ttkg-os (0,05-0,10 ml/ttkg) kiegészítő dózis alkalmazása ajánlott.

*Májkárosodás*

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban nem szükséges a dózis módosítása. Súlyos májkárosodásban a kreatinin-clearance a valóságosnál enyhébbnek mutatja a vesekárosodás mértékét. Emiatt 60 ml/perc/1,73 m2 alatti kreatinin-clerance-értékek esetében a napi fenntartó dózis 50 %-os csökkentése ajánlott.

Gyermekek és serdülők

Az orvosnak az életkornak, a testtömegnek és a dózisnak legmegfelelőbb gyógyszerformát, kiszerelést és hatáserősséget kell felírnia.

*Monoterápia*

A monoterápiában alkalmazott Keppra-kezelés biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 16 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták.

Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

*Újonnan diagnosztizált, másodlagos generalizációt mutató vagy nem mutató epilepsziában szenvedő, legalább 50 kg* testtömegű *serdülők (16 és betöltött 18. életév közötti korú), akiknél parciális görcsrohamok jelentkeznek.*

Kérjük, olvassa el a fenti, legalább 50 kg testtömegű *felnőttekre (≥18 évesek) és a 12 évesnél idősebb gyermemekre és serdülőkre (12 és betöltött 18. életév közötti korú) vonatkozó részt*.

*Kiegészítő kezelés 4 és betöltött 12. életév közötti korú gyermekek és 50 kg-nál kisebb testtömegű (12 és betöltött 18. életév közötti korú) gyermekek és serdülők számára*

A kezdő terápiás dózis naponta 2 × 10 mg/ttkg.

A klinikai válaszreakciótól és a tolerálhatóságtól függően a napi dózis 2 × 30 mg/ttkg-ig emelhető.

A dózis változtatását kéthetente legfeljebb napi 2 × 10 mg/ttkg csökkentéssel vagy emeléssel lehet végrehajtani. A legkisebb hatásos dózist kell alkalmazni minden indikációnál.

A legalább 50 kg testtömegű gyermekek dózisa megegyezik a felnőttek dózisával minden javallat esetén.

Kérjük, olvassa el a fenti, legalább 50 kg testtömegű *felnőttekre (≥18 évesek) és a 12 évesnél idősebb gyermekekre és serdülőkre (12 és betöltött 18. életév közötti korú) vonatkozó részt* minden javallat esetén.

Ajánlott dózisok gyermekek és serdülők számára:

| Testtömeg | Kezdő dózis:  naponta 2 × 10 mg/ttkg | Maximális dózis:  naponta 2 × 30 mg/ttkg |
| --- | --- | --- |
| 15 kg  (1) | naponta 2 × 150 mg | naponta 2 × 450 mg |
| 20 kg  (1) | naponta 2 × 200 mg | naponta 2 × 600 mg |
| 25 kg | naponta 2 × 250 mg | naponta 2 × 750 mg |
| 50 kg felett  (2) | naponta 2 × 500 mg | naponta 2 × 1500 mg |

(1)  A 25 kg-os vagy annál kisebb testtömegű gyermekeknél a kezelést lehetőleg a Keppra 100 mg/ml belsőleges oldattal kell elkezdeni.

(2)  Az 50 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél alkalmazott dózis megegyezik a felnőttekével.

*Kiegészítő kezelés csecsemők és 4 évesnél fiatalabb gyermekek számára*

A Keppra koncentrátum oldatos infúzióhoz biztonságosságát és hatásosságát csecsemőknél és 4 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem igazolták.

A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

Az alkalmazás módja

A Keppra koncentrátum csak intravénásan alkalmazható és az ajánlott dózist legalább 100 ml-nyi kompatibilis oldószerrel fel kell hígítani, és intravénásan kell beadni, 15 perces intravénás infúzió formájában (lásd 6.6 pont).

**4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy más pirrolidon-származékkal, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

**4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél szükséges lehet a levetiracetám dózisának módosítása. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az alkalmazandó dózis megválasztása előtt ajánlatos a vesefunkció vizsgálata (lásd 4.2 pont).

Akut vesekárosodás

A levetiracetám alkalmazásához nagyon ritkán akut vesekárosodás társult, melynek megjelenési ideje néhány nap és néhány hónap közé esett.

Vérsejtszám

A levetiracetám alkalmazásával összefüggésben általában a kezelés kezdetekor, ritkán a vérsejtszámok csökkenését (neutropenia, agranulocytosis, leukopenia, thrombocytopenia és pancytopenia) írták le. Teljes vérképvizsgálat ajánlott azoknál a betegeknél, akik nagyfokú gyengeséget, lázat, visszatérő fertőzéseket, vagy véralvadási zavarokat tapasztalnak (lásd 4.8 pont).

Öngyilkosság

Antiepileptikumokkal (többek között levetiracetámmal) kezelt betegeknél öngyilkosságot, öngyilkossági kísérletet, öngyilkossági gondolatokat és viselkedést jelentettek. Antiepileptikumok randomizált, placebokontrollos vizsgálatainak metaanalízise az öngyilkossági gondolatok és viselkedés kismértékben emelkedett kockázatát mutatta ki. Ezen kockázat mechanizmusa nem ismert.

Ennek következtében a betegeknél folyamatosan ellenőrizni kell a depressio és/vagy öngyilkossági gondolatok és viselkedés jeleit, és fontolóra kell venni a megfelelő kezelést. A betegek (és a betegek gondozóinak) figyelmét fel kell hívni arra, hogy kérjenek orvosi tanácsot, amennyiben a depressio és/vagy öngyilkossági gondolatok vagy viselkedés jelei lépnének fel.

Rendellenes és agresszív viselkedés

A levetiracetám pszichotikus tüneteket és viselkedési rendellenességeket okozhat, ideértve az ingerlékenységet és az agresszivitást. A levetiracetámmal kezelt betegeket monitorozni kell olyan pszichiátriai tünetek kialakulása tekintetében, amelyek fontos hangulati és/vagy személyiségváltozásra utalnak. Ha ilyen viselkedést észlel, fontolóra kell venni a kezelés módosítását vagy a fokozatos abbahagyását. Ha fontolóra veszi az abbahagyást, kérjük, olvassa el a 4.2 pontot.

A rohamok súlyosbodása

Mint más típusú epilepszia elleni gyógyszerek, a levetiracetám is növelheti ritkán a rohamok gyakoriságát vagy súlyosságát. Ezt a paradox hatást legtöbbször a levetiracetám alkalmazásának kezdetétől vagy a dózis növelésétől számított egy hónapon belül jelentették, és a gyógyszer abbahagyásával vagy a dózis csökkentésével visszafordítható volt. A betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy az epilepszia súlyosbodása esetén azonnal beszéljenek kezelőorvosukkal.

A feszültségfüggő nátriumcsatorna 8-as alfa-alegységének (SCN8A) mutációival rendelkező epilepsziás betegeknél például a hatásosság hiányáról vagy a rohamok súlyosbodásáról számoltak be.

Elektrokardiogram QT-intervallum megnyúlása

Ritka esetekben az EKG-n a QT-intervallum megnyúlását észlelték a forgalomba hozatalt követően előforduló mellékhatások jelentése során. A levetiracetámot óvatosan kell alkalmazni a QTc-intervallum megnyúlásában szenvedő betegek kezelésekor, a QTc-intervallumot befolyásoló gyógyszerekkel egyidejűleg kezelt betegeknél vagy azoknál a betegeknél, akiknél releváns, eleve meglévő szívbetegség vagy elektrolitzavar áll fenn.

Gyermekek

A gyermekekre vonatkozóan rendelkezésre álló adatok nem utalnak arra, hogy a készítmény befolyásolná a növekedést, illetve pubertást. Gyermekeknél a tanulásra, növekedésre, endokrin funkciókra, pubertásra és gyermekvállalásra gyakorolt hosszú távú hatások azonban továbbra is ismeretlenek.

Segédanyagok

Ez a gyógyszer 2,5 mmol (vagy 57 mg) nátriumot tartalmaz egyetlen, maximális dózisban (0,8 mmol [19 mg] injekciós üvegenként), ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 2,8% ának felnőtteknél, amit az ellenőrzött nátriumszegény diétán lévő betegeknél figyelembe kell venni.

**4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók**

Antiepileptikumok

Felnőttekkel végzett klinikai vizsgálatokból származó premarketing adatok szerint a levetiracetám nem befolyásolja a vizsgált egyéb antiepileptikumok (fenitoin, karbamazepin, valproinsav, fenobarbitál, lamotrigin, gabapentin és primidon) szérumkoncentrációját, továbbá ezek a gyógyszerek sem befolyásolják a levetiracetám farmakokinetikáját.

A felnőttekhez hasonlóan a 60 mg/ttkg/nap dózisszintig terjedő levetiracetám dózisokkal kezelt gyermekeknél sem találtak a gyógyszerkészítmények közötti, klinikailag szignifikáns kölcsönhatásokra utaló bizonyítékot.

Epilepsziában szenvedő (4 és betöltött 18. életév közötti korú) gyermekeknél és serdülőknél észlelt farmakokinetikai kölcsönhatások retrospektív elemzése megerősítette, hogy a szájon át adott levetiracetámmal végzett kiegészítő kezelés nem befolyásolja az egyidejűleg adott karbamazepin és valproát egyensúlyi szérumkoncentrációit. Az adatok azonban arra utalnak, hogy az enzimindukciót okozó antiepileptikumokat szedő gyermekeknél 20%-kal magasabb a levetiracetám clearance-e. A dózis módosítása nem szükséges.

Probenecid

A renalis tubularis szekréciót gátló probenecid (napi 4 × 500 mg-os dózisban) csökkenti a levetiracetám elsődleges metabolitjának renalis clearance-ét, magáét a levetiracetámét azonban nem befolyásolja. Mindazonáltal az említett metabolit koncentrációja alacsony marad.

Metotrexát

Levetiracetám és metotrexát egyidejű alkalmazásakor a metotrexát clearance-ének csökkenését jelentették, aminek következtében a potenciálisan toxikus szintekig emelkedett/tartósan magas metotrexát-koncentrációt mértek a vérben. A vér metotrexát- és levetiracetám-szintjét gondosan monitorozni kell azoknál a betegeknél, akiket ezzel a két gyógyszerrel egyidejűleg kezelnek.

Orális fogamzásgátlók és egyéb farmakokinetikai interakciók

A levetiracetám napi 1000 mg-os dózisban alkalmazva nem befolyásolta az orális fogamzásgátlók (etinilösztradiol és levonorgesztrel) farmakokinetikáját; az endokrin paraméterekben (luteinizáló hormon és progeszteron) sem volt változás. A napi 2000 mg dózisú levetiracetám nem befolyásolta a digoxin és a warfarin farmakokinetikáját; nem változtatta meg a prothrombin-időt sem. Digoxinnal, orális fogamzásgátlókkal, illetve warfarinnal együtt történő alkalmazása nem befolyásolta a levetiracetám farmakokinetikáját.

Alkohol

A levetiracetám és az alkohol kölcsönhatására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

**4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőket szakorvosi tanácsadásban kell részesíteni. A levetiracetám-kezelés szükségességét felül kell vizsgálni, ha egy nő terhességet tervez. Mint minden antiepileptikus gyógyszer esetében, a levetiracetám alkalmazásának hirtelen megszakítása is kerülendő, mert ez áttöréses rohamokat eredményezhet, melyek mind az anyára, mind a születendő gyermekre nézve súlyos következményekkel járhatnak. Amikor csak lehetséges, a monoterápiát kell előnyben részesíteni, mivel az egyidejűleg több antiepileptikummal végzett kezelés, az adott antiepileptikumoktól függően, a veleszületett malformációk magasabb kockázatával járhat a monoterápiához képest.

Terhesség

A forgalomba hozatalt követően gyűjtött nagy mennyiségű adat levetiracetám monoterápiában részesülő terhes nőkről (több mint 1800, amelyek közül több mint 1500-nál az expozíció az 1. trimeszter során következett be) nem utal a jelentős veleszületett malformációk kockázatának növekedésére. Csak korlátozott mennyiségű bizonyíték áll rendelkezésre az intrauterin Keppra monoterápiának kitett gyermekek idegrendszeri fejlődéséről. Ugyanakkor, a jelenlegi (körülbelül 100 gyermek bevonásával végzett) epidemiológiai vizsgálatok nem utalnak az idegrendszer fejlődési zavarainak vagy késedelmes fejlődésének megnövekedett kockázatára.

A levetiracetám terhesség alatt akkor alkalmazható, ha alapos értékelést követően megállapították, hogy klinikailag indokolt. Ebben az esetben a legalacsonyabb hatásos dózis ajánlott.

A terhesség alatti élettani változások hatással lehetnek a levetiracetám koncentrációjára. A terhesség ideje alatt a levetiracetám plazmakoncentrációinak csökkenését figyelték meg. Ez a csökkenés a harmadik trimeszterben kifejezettebb (a terhesség előtti kiindulási koncentráció maximum 60%-a). Biztosítani kell a levetiracetámmal kezelt terhes nők megfelelő klinikai kezelését.

Szoptatás

A levetiracetám kiválasztódik az anyatejbe. Emiatt a szoptatás nem ajánlott.

Ha azonban a szoptatás ideje alatt levetiracetám-kezelésre van szükség, a szoptatás fontosságának figyelembe vételével mérlegelni kell a kezelés előny/kockázat arányát, .

Termékenység

Állatkísérletekben nem figyeltek meg termékenységre gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont). Klinikai adatok nem állnak rendelkezésre, humán vonatkozásban a lehetséges kockázat mértéke nem ismert.

* 1. **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A levetiracetám kismértékben vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az egyéni érzékenységben fennálló esetleges különbségek miatt egyes betegek, főként a terápia kezdetén vagy a dózis emelését követően álmosságot vagy egyéb központi idegrendszeri tüneteket észlelhetnek. Emiatt ajánlatos az óvatosság olyan esetekben, amikor a betegeknek gyakorlottságot igénylő feladatokat kell teljesíteniük, például gépjárművezetéskor vagy gépek kezelésekor. A betegek lehetőleg ne vezessenek gépjárművet, illetve ne kezeljenek gépeket mindaddig, amíg be nem bizonyosodik, hogy a kezelés nem befolyásolja az ilyen tevékenységek végzéséhez szükséges képességeiket.

**4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a nasopharyngitis, a somnolentia, a fejfájás, a fáradtság és a szédülés voltak. Az alábbiakban ismertetett mellékhatásprofil valamennyi vizsgált indikációban végzett, placebokontrollos klinikai vizsgálatok összesített elemzésén alapszik, melyekben összesen 3416 beteget kezeltek levetiracetámmal. Ezeket az adatokat a levetiracetámmal végzett hasonló, nyílt, kiterjesztéses vizsgálatok, valamint a forgalomba hozatal utáni tapasztalatok egészítik ki. A levetiracetám biztonságossági profilja általában hasonló volt a különböző korcsoportok (felnőttek, valamint gyermekek és serdülők) és a jóváhagyott epilepszia javallatok esetében. Mivel az intravénás Keppra expozíciója korlátozott volt, és az oralis és intravénás gyógyszerformák bioekvivalensek, az intravénás Keppra biztonságossági információi az oralis Keppra adatain alapulnak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Felnőttekkel, serdülőkkel, gyermekekkel és 1 hónaposnál idősebb csecsemőkkel végzett klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatal utáni tapasztalatok alapján bejelentett mellékhatások listáját az alábbi táblázat ismerteti, szervrendszerek és előfordulási gyakoriság szerinti csoportosításban. A mellékhatások felsorolása csökkenő súlyossági sorrendben történik, és az előfordulási gyakoriságuk meghatározása a következő: nagyon gyakori (≥1/10); gyakori (≥1/100 ‑<1/10); nem gyakori (≥1/1000 ‑<1/100); ritka (≥1/10 000 ‑<1/1000) és nagyon ritka (<1/10 000).

| Szervrendszerenkénti  csoportosítás  MedDRA szerint | Gyakorisági kategória | | | | | | | |  | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Nagyon gyakori | | Gyakori | | Nem gyakori | | Ritka | | Nagyon ritka | |
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések | Nasopharyngitis | |  | |  | | Fertőzés | |  | |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek |  | |  | | Thrombocytopenia, leukopenia | | Pancytopenia,neutropenia,  agranulocytosis | |  | |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek |  | |  | |  | | Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS)(1),  túlérzékenység  (beleértve az angiooedemát és az anaphylaxiát is) | |  | |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek |  | | Anorexia | | Testtömegcsökkenés, testtömeg-növekedés | | Hyponatraemia | |  | |
| Pszichiátriai kórképek |  | | Depressio, ellenséges magatartás/ agresszivitás, szorongás,  insomnia, idegesség/ingerlékenység | | Öngyilkossági kísérlet, öngyilkossági gondolatok,pszichotikus zavar, szokatlan viselkedés, hallucináció, düh, zavartság, pánikroham, érzelmi labilitás/hangulat-ingadozások, izgatottság | | Befejezett öngyilkosság, személyiségzavar, gondolkodási zavarok, delirium | | Obszesszív-kompulzív zavar(2) | |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek | Somnolentia, fejfájás | | Convulsio, egyensúlyzavar, szédülés, letargia, tremor | | Amnesia, memóriazavar, koordinációs zavar /ataxia, paraesthesia, figyelemzavar | | Choreoathetosis, dyskinesia, hyperkinesia, járászavar, encephalopathia,  rohamok súlyosbodása  neuroleptikus malignus szindróma(3) | |  | |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek |  | |  | | Diplopia, homályos látás | |  | |  | |
| A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei |  | | Vertigo | |  | |  | |  | |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek |  | |  | |  | | Az elektrokardiogramon a QT-intervallum megnyúlása | |  | |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek |  | | Köhögés | |  | |  | |  | |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek |  | | Hasi fájdalom, diarrhoea, dyspepsia, hányás, nausea | |  | | Pancreatitis | |  | |
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek |  | |  | | A májfunkciós vizsgálatok kóros eredménye | | Májelégtelenség, hepatitis | |  | |
|  |  | |  | |  | |  | |  | |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei |  | | Bőrkiütés | | Alopecia, ekcéma, pruritus | | Toxicus epidermalis necrolysis, Stevens–Johnson-szindróma, erythema multiforme | |  | |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei |  | |  | | Izomgyengeség, myalgia | | Rhabdomyolysis és a szérum kreatinfoszfokináz-szint emelkedése(3) | |  | |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek | |  | |  | |  | | Akut vesekárosodás | |  |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók |  | | Asthenia/  fáradtság | |  | |  | |  | |
| Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények |  | |  | | Sérülés | |  | |  | |

(1) Lásd az Egyes mellékhatások leírását.

(2) A forgalomba hozatalt követő felügyelet során nagyon ritka esetekben megfigyelték obszesszív-kompulzív zavarok (OCD) kialakulását olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében OCD vagy pszichiátriai betegség szerepelt.

(3) A gyakoriság jelentősen magasabb a japán betegeknél, mint a nem japán betegeknél.

Egyes mellékhatások leírása

*Többszervi túlérzékenységi reakciók*

Ritkán többszervi túlérzékenységi reakciókról (más néven eozinofíliás és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció, DRESS) számoltak be levetiracetámmal kezelt betegeknél. A klinikai manifesztációk a kezelés megkezdése után 2–8 héttel alakulhatnak ki. Ezek a reakciók változóan fejeződnek ki, de jellemzően lázzal, bőrkiütéssel, arcödémával, nyirokcsomó-gyulladással, hematológiai eltérésekkel járnak, illetve járhatnak különböző szervrendszerek, főként a máj érintettségével. Többszervi túlérzékenységi reakció gyanúja esetén a levetiracetám alkalmazását abba kell hagyni.

Nagyobb az anorexia kockázata, ha a levetiracetámot topiramáttal együtt adják.

Több alopeciás esetben gyógyulást tapasztaltak a levetiracetám alkalmazásának abbahagyásakor.

Egyes pancytopeniás esetekben csontvelő-szuppressziót észleltek.

Encephalopathiás esetek általában a kezelés elején fordultak elő (néhány naptól néhány hónapig) és a kezelés abbahagyása után reverzibilisek voltak.

Gyermekek és serdülők

Összesen 190, 1 hónapos és 4 éves kor közötti beteget kezeltek levetiracetámmal a placebokontrollos és nyílt, kiterjesztéses vizsgálatokban. Közülük 60 beteg placebokontrollos vizsgálatokban részesült levetiracetám-kezelésben. A 4-16 éves korúak esetében összesen 645 beteget kezeltek levetiracetámmal a placebokontrollos és nyílt, kiterjesztéses vizsgálatokban. Közülük 233 beteg placebokontrollos vizsgálatokban részesült levetiracetám-kezelésben. A fenti adatokat mindkét említett gyermekgyógyászati korcsoportban kiegészítik a levetiracetám forgalomba hozatal utáni alkalmazásával nyert tapasztalatok.

Végeztek továbbá egy, a forgalomba hozatalt követő gyógyszerbiztonsági vizsgálatot is 101, 12 hónaposnál fiatalabb csecsemő bevonásával. Az epilepsziában szenvedő, 12 hónaposnál fiatalabb csecsemők esetében nem állapítottak meg új gyógyszerbiztonsági aggályt a levetiracetám alkalmazásával kapcsolatban.

A levetiracetám mellékhatásprofilja általában hasonló volt a különböző korcsoportok (felnőttek, valamint gyermekek és serdülők) és a jóváhagyott epilepszia javallatok esetében. A gyermekeknél és serdülőknél végzett placebokontrollos klinikai vizsgálatokban nyert gyógyszerbiztonságossági eredmények összhangban voltak a levetiracetám felnőtteknél tapasztalt biztonságossági profiljával, a viselkedési és a pszichiátriai mellékhatások kivételével, amelyek gyermekeknél gyakoribbak voltak, mint felnőtteknél. A 4-16 éves gyermekeknél és serdülőknél a hányás (nagyon gyakori, 11,2%), az izgatottság (gyakori, 3,4%), a hangulatingadozások (gyakori, 2,1%), az érzelmi labilitás (gyakori, 1,7%), az agresszivitás (gyakori, 8,2%), a szokatlan viselkedés (gyakori, 5,6%) és a letargia (gyakori, 3,9%) gyakrabban fordult elő, mint a többi korcsoportban vagy az összesített biztonságossági profilban. Az 1 hónapos és 4 éves kor közötti csecsemők és gyermekek esetében az ingerlékenységet (nagyon gyakori, 11,7%) és a koordinációs zavart (gyakori, 3,3%) gyakrabban jelentették, mint a többi korcsoportban vagy az összesített biztonságossági profilban.

Egy kettős vak, placebokontrollos, non-inferioritás igazolására tervezett, gyermekgyógyászati biztonságossági vizsgálatban a levetiracetám kognitív és neuropszichológiai képességekre gyakorolt hatását elemezték 4-16 éves, parciális görcsrohamokban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél. Azt állapították meg, hogy a levetiracetám nem különbözött („nem rosszabb, mint” – non-inferior) a placebótól a Leiter-R-féle figyelem és memória, összetett memóriavizsgálat (Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite) kiindulási pontszámaihoz képest mért változás alapján a protokoll szerinti betegcsoportban. A viselkedési és emocionális funkcióhoz kapcsolódó eredmények romlást jeleztek a levetiracetám‑kezelés alatt álló betegeknél az agresszív viselkedés terén, amelyet validált ellenőrző listával (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist) végzett, szabványos és szisztematikus méréssel mutattak ki. Azoknál a betegeknél azonban, akik a levetiracetámot a hosszú távú, nyílt, követéses vizsgálatban is tovább szedték, általában nem tapasztaltak állapotromlást a viselkedési és emocionális funkció terén, nevezetesen, az agresszív viselkedéssel kapcsolatos mérési eredmények nem romlottak a kiindulási eredményekhez képest.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) található elérhetőségek [valamelyikén](https://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/10/WC500133159.xls) keresztül.

**4.9 Túladagolás**

Tünetek

A Keppra túladagolási eseteiben somnolentia, agitatio, agresszivitás, tudatzavar, légzésdepressio és coma fordult elő.

A túladagolás kezelése

A levetiracetámnak nincs specifikus antidotuma. A túladagolás kezelése tüneti jellegű, sor kerülhet hemodialízisre is. A művese extrakciós hatékonysága 60%-os a levetiracetám és 74%-os az elsődleges metabolit esetében.

**5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

**5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: antiepileptikumok, egyéb antiepileptikumok, ATC kód: N03AX14

A hatóanyag, a levetiracetám egy pirrolidon-származék (az α-etil-2-oxo-1-pirrolidin-acetamid S‑enantiomerje), kémiai szempontból nem áll rokonságban egyetlen jelenleg forgalomban lévő antiepileptikum hatóanyagával sem.

Hatásmechanizmus

A levetiracetám hatásmechanizmusa még nem teljesen tisztázott. Az *in vitro* és az *in vivo* vizsgálatok arra utalnak, hogy a levetiracetám nem változtatja meg az alapvető sejtfunkciókat és a normális neurotranszmissziót.

*In vitro* vizsgálatok szerint a levetiracetám oly módon hat az intraneuronális Ca2+-szintekre, hogy részlegesen gátolja az N-típusú Ca2+-áramokat, valamint csökkenti a Ca2+-felszabadulást az intraneuronális raktárakból. Emellett részlegesen gátolja a GABA és a glicin által szabályozott áramokban a cink és a β-karbolinok indukálta csökkenést. *In vitro* vizsgálatokban kimutatták továbbá, hogy rágcsálók agyszövetében a levetiracetám egy specifikus helyhez kötődik. Ez a kötőhely a synapticus vesicularis protein 2A, amely ismereteink szerint szerepet játszik a vesicula fúzióban és a neurotranszmitter exocitózisban. A levetiracetámnak és analógjainak a synapticus vesicularis protein 2A-hoz történő kötődési affinitási sorrendje korrelációt mutat az epilepszia egér audiogén modelljében tapasztalható görcsgátló hatékonyságukkal. E megfigyelés alapján úgy tűnik, hogy a levetiracetám és a synapticus vesicularis protein 2A közötti kölcsönhatás szerepet játszik a gyógyszer antiepileptikus hatásmechanizmusában.

Farmakodinámiás hatások

Állatkísérletes modelleken a levetiracetám a parciális és elsődlegesen generalizált görcsrohamok széles tartományában gátolja meg a görcsök fellépését anélkül, hogy prokonvulzív hatást fejtene ki. Elsődleges metabolitja inaktív. Embernél az epilepszia parciális és generalizált formáiban egyaránt (epileptiform kisüléseknél, illetve fotoparoxizmális válaszreakcióban) igazolódott a levetiracetám farmakológiai profilja alapján várható széles hatásspektrum.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

*Kiegészítő kezelés epilepsziában szenvedő felnőttek, serdülők gyermekek és 4 évesnél idősebb gyermekek- másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő – parciális görcsrohamainak kezelésére*

Felnőtteknél a napi 1000 mg-os, 2000 mg-os illetve 3000 mg-os, két egyenlő részre elosztott dózisban alkalmazott levetiracetám hatásosságát igazolták 3, kettős vak, placebokontrollos, legfeljebb 18 hetes kezelési időtartamú vizsgálatban. Egy összesített adatokon végzett elemzés szerint azon betegek százalékos aránya, akiknél az alapértékhez képest 50%-kal vagy nagyobb mértékben csökkent a parciális görcsrohamok hetenkénti gyakorisága stabil dózis mellett (12/14 hétig) 27,7%, 31,6% illetve 41,3% volt a sorrendben 1000, 2000 illetve 3000 mg levetiracetámmal kezelt betegeknél, a placebót kapó betegek esetében pedig ez az érték 12,6% volt.

Gyermekek és serdülők

Gyermekeknél és serdülőknél (4-16 éves) a levetiracetám hatásosságát igazolták egy kettős vak, placebokontrollos, 14 hetes terápiás időtartamú vizsgálatban, amelybe 198 beteget vontak be. Ebben a vizsgálatban a betegek napi 60 mg/ttkg-os fix dózisban kapták a levetiracetámot (napi kétszeri adagolásban).

A levetiracetámmal kezelt betegek 44,6%-ánál, míg a placebót kapó betegek 19,6%-ánál csökkent a kiindulási értékhez képest legalább 50%-kal a parciális görcsrohamok hetenkénti gyakorisága. A tovább folytatott, hosszan tartó kezelés mellett a betegek 11,4%-a legalább 6 hónapig, 7,2%-uk pedig legalább 1 évig rohammentes volt.

35, parciális görcsrohamokban szenvedő, 1 évesnél fiatalabb csecsemőt kezeltek placebokontrollos klinikai vizsgálatokban, akik közül csak 13 volt 6 hónaposnál fiatalabb,

*Monoterápia újonnan diagnosztizált epilepsziában szenvedő, 16 éves kor feletti betegek – másodlagos generalizációval járó vagy anélkül fellépő – parciális görcsrohamainak kezelésére*

A monoterápiában alkalmazott levetiracetám hatásosságát egy kettős vak, párhuzamos csoportú, szabályozott hatóanyag-leadású (CR – controlled release) karbamazepinnel történő „non-inferiority” összehasonlításban állapították meg, 576 újonnan vagy nemrégiben diagnosztizált epilepsziában szenvedő 16 éves vagy idősebb betegnél. Valamennyi beteg vagy nem-provokált parciális görcsrohamokban vagy csak generalizált tónusos-klónusos görcsrohamokban szenvedett. A betegeket napi 400 – 1200 mg karbamazepin CR-re vagy 1000 – 3000 mg levetiracetámra randomizálták, a kezelés időtartama pedig - a válaszreakciótól függően - legfeljebb 121 hét volt.

Hathónapos rohammentességet értek el a levetiracetámmal kezelt betegek 73,0%-a és a karbamazepin CR-rel kezelt betegek 72,8%-a esetében, a korrigált abszolút különbség a kezelések között 0,2% volt (95%-os CI: -7,8 8,2). A betegek több mint a fele maradt rohammentes 12 hónapon keresztül (56% a levetiracetámmal, illetve 58,5% a karbamazepin CR-rel kezelt betegek esetében).

Egy, a klinikai gyakorlatot tükröző vizsgálatban az egyidejűleg adott egyéb antiepileptikumo(ka)t el lehetett vonni korlátozott számú, a kiegészítő levetiracetám-kezelésre reagáló beteg esetében (69 felnőtt beteg közül 36-nál).

*Kiegészítő kezelés juvenilis myoclonusos epilepsziában szenvedő felnőttek és 12 éves kor feletti gyermekek és serdülők myoclonusos görcsrohamainak kezelésére*

A levetiracetám hatásosságát igazolták egy kettős vak, placebokontrollos, 16 hetes vizsgálatban, 12 éves vagy idősebb, különböző szindrómák formájában fellépő myoclonusos görcsrohamokkal járó idiopathiás generalizált epilepsziában szenvedő betegeknél. A betegek többsége juvenilis myoclonusos epilepsziában szenvedett.

Ebben a vizsgálatban a levetiracetám dózisa napi 3000 mg volt, 2 egyenlő részre elosztva.

A levetiracetámmal kezelt betegek 58,3%-ánál, illetve a placebót kapó betegek 23,3%-ánál csökkent hetenként legalább 50%-kal azon napok száma, amelyeken myoclonusos görcsrohamok léptek fel. A tovább folytatott, hosszan tartó kezelés mellett a betegek 28,6%-a legalább 6 hónapig, 21,0%-uk pedig legalább 1 évig volt myoclonusos görcsrohamoktól mentes.

*Kiegészítő kezelés idiopathiás generalizált epilepsziában szenvedő felnőttek és 12 éves kor feletti gyermekek és serdülők primer generalizált tónusos-clonusos görcsrohamainak kezelésére*

A levetiracetám hatásosságát állapították meg egy olyan kettős vak, placebokontrollos, 24-hetes vizsgálatban, amelybe különböző szindrómák (juvenilis myoclonusos epilepszia, juvenilis absence epilepszia, gyermekkori absence epilepszia, illetve ébredési grand mal görcsrohamokkal járó epilepszia) formájában fellépő primer generalizált tónusos-clonusos (PGTC) görcsrohamokkal járó idiopathiás generalizált epilepsziában szenvedő felnőtteket, serdülőket és – korlátozott számban – gyermekeket vontak be. Ebben a vizsgálatban a levetiracetám dózisa felnőtteknél és serdülőknél napi 3000 mg, gyermekeknél pedig napi 60 mg/ttkg volt, 2 egyenlő részre elosztva.

A levetiracetámmal kezelt betegek 72,2%-ánál, illetve a placebót kapók 45,2%-ánál csökkent legalább 50%-kal a PGTC görcsrohamok hetenkénti gyakorisága. A tovább folytatott, hosszan tartó kezelés mellett a betegek 47,4%-a legalább 6 hónapig, 31,5%-uk pedig legalább 1 évig mentes volt a tónusos-clonusos görcsrohamoktól.

**5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A farmakokinetikai profilt szájon át történő alkalmazást követően vizsgálták. Egyszeri 1500 mg-os, 100 ml kompatibilis oldószerrel higított és 15 perc alatt intravénás infúzió formájában beadott levetiracetám dózis bioekvivalens 1500 mg, három 500 mg-os tabletta formájában szájon át alkalmazott levetiracetámmal.

100 ml 0,9%-os nátrium-klorid-oldatban oldott, maximum 4000 mg-os dózisok 15 perces, valamint

100 ml 0,9%-os nátrium-klorid-oldatban oldott, maximum 2500 mg-os dózisok 5 perces intravénás infúzióban történő alkalmazását vizsgálták. A farmakokinetikai és biztonságossági jellemzők nem utaltak semmiféle gyógyszerbiztonsági aggályra.

A levetiracetám igen jól oldódó és permeábilis vegyület. Farmakokinetikai profilja lineáris, alacsony egyénen belüli és egyének közötti variabilitással. Ismételt alkalmazás esetén nem változik a gyógyszer clearance-e. A levetiracetám időtől független farmakokinetikai profilját napi kétszeri adagolásban, 4 napon át intravénás infúzióban adott, 1500 mg beadását követően igazolták. A kinetikai mutatók nemre, rasszra és a cirkadián ritmusra vonatkozóan sem mutatnak lényeges különbséget. A Keppra farmakokinetikai jellemzői hasonlóak egészséges önkéntesek és epilepsziában szenvedő betegek esetében.

Felnőttek és serdülők

Eloszlás

A plazma csúcskoncentráció (Cmax) 17 vizsgálati alany esetében, 1500 mg egyszeri intravénás dózis 15 perces infúzióban történt beadását követően meghatározott értéke 51 ± 19 µg/ml volt (számtani átlag ± standard deviáció).

Ember esetében nem állnak rendelkezésre a gyógyszer szöveti eloszlására vonatkozó adatok.

Sem a levetiracetám, sem elsődleges metabolitja nem kötődik jelentős mértékben a plazmafehérjékhez (< 10%). A levetiracetám eloszlási térfogata körülbelül 0,5-0,7 l/ttkg, tehát a test teljes víztérfogatához igen közeli érték.

Biotranszformáció

Az emberi szervezetben a levetiracetám metabolizmusa nem jelentős mértékű. A metabolizmus legfőbb (a dózis 24%-át érintő) útja az acetamid csoport enzimatikus hidrolízise. Az elsődleges metabolit, az ucb L057 képződésében nem játszanak szerepet a máj citokróm P450 izoenzimjei. Az acetamid csoport hidrolízise számos szövetben mérhető, többek között a vérsejtekben is. Az ucb L057 metabolit farmakológiailag inaktív.

Két jelentéktelen metabolitot is azonosítottak. Egyikük (a dózis 1,6%-a) a pirrolidon gyűrű hidroxilációja, másikuk (a dózis 0,9%-a) pedig a pirrolidon gyűrű megnyílása révén keletkezik. Egyéb, eddig még nem azonosított komponensek csak a dózis 0,6%-át teszik ki.

Sem a levetiracetám, sem elsődleges metabolitja esetében nem bizonyították *in vivo* körülmények között az enantiomerek egymásba történő kölcsönös átalakulását.

*In vitro* a levetiracetám és elsődleges metabolitja nem gátolta a főbb humán citokróm P450 izoenzimek (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 és 1A2), a glükuronil transzferáz (UGT1A1 és UGT1A6) és az epoxid-hidroxiláz aktivitását. Ezen kívül *in vitro* a levetiracetám nem befolyásolja a valproinsav glükuronidációját sem.

Emberi májsejt-tenyészetben a levetiracetámnak alig vagy egyáltalán nincs hatása a CYP1A2-re, a SULT1E1-re, illetve az UGT1A1-re. A levetiracetám a CYP2B6 és a CYP3A4 enyhe indukcióját okozta. Az orális fogamzásgátlókra, a digoxinra és a warfarinra vonatkozó in vitro adatok és in vivo interakciós adatok arra utalnak, hogy nem várható jelentős enzimindukció in vivo. Emiatt valószínűtlen, hogy a Keppra interakcióba lépne más gyógyszerekkel, illetve fordítva.

Elimináció

Felezési ideje a plazmában 7 ± 1 óra, és ez nem változik sem a dózis, sem az alkalmazás módja, sem pedig az ismételt adagolás függvényében. Az átlagos teljes test clearance 0,96 ml/perc/ttkg volt.

A kiválasztás döntően a vizelettel történik, ami átlagosan a dózis 95%-át jelenti (körülbelül a dózis 93%-a ürül 48 órán belül). A széklettel csak a dózis 0,3%-a választódik ki.

Ismétlődő adagolás esetén a vizelettel történő kumulatív kiválasztódás során a levetiracetám 66%-a, illetve az elsődleges metabolit 24%-a ürül ki az első 48 óra alatt.

A levetiracetám és az ucb L057 renalis clearance-értéke 0,6, illetve 4,2 ml/perc/ttkg, ami arra utal, hogy a levetiracetám glomerularis filtrációval, majd ezt követő tubularis reabszorpcióval ürül, és hogy az elsődleges metabolit kiválasztásában a glomerularis filtráció mellett az aktív tubularis szekréció is szerepet játszik. A levetiracetám kiválasztása korrelációt mutat a kreatinin-clearance-szel.

Idősek

Idős betegeknél a felezési idő körülbelül 40%-kal megnő (10-11 órára). Ennek oka a vesefunkció romlása ebben a betegcsoportban (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

Mind a levetiracetám, mind elsődleges metabolitjának teljes test clearance-e korrelációt mutat a kreatinin-clearance-szel. Ajánlatos tehát a Keppra napi fenntartó dózisát közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban a kreatinin-clearance alapján módosítani (lásd a 4.2 pont).

Anuriás, a veseelégtelenség végstádiumában lévő felnőtt betegeknél a felezési idő körülbelül 25, illetve 3,1 óra volt a dialízisek közötti, illetve a dialízisek alatti periódusokban.

A levetiracetám frakcionális eltávolítása egy normál 4 órás dialízis időszak alatt 51% volt.

Májkárosodás

Enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban nem észleltek lényeges változást a levetiracetám clearance-ben. A legtöbb súlyos májkárosodásban szenvedő betegnél a levetiracetám clearance több, mint 50%-kal csökkent az egyidejűleg fennálló vesekárosodás következtében (lásd 4.2 pont).

Gyermekek

*Gyermekek (4-12 évesek)*

Gyermekeknél nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat intravénás alkalmazást követően. A levetiracetám farmakokinetikai tulajdonságai, valamint a felnőtteknél intravénás alkalmazást követően és gyermekeknél orális adás után mért farmakokinetikai jellemzők alapján azonban a levetiracetám expozíció (AUC) mértéke várhatóan hasonló lesz 4-12 éves gyermekeknél intravénás és oralis alkalmazás esetében.

Egyszeri orális (20 mg/ttkg) levetiracetám-dózis (6-12 éves) epilepsziás gyermekeknek való adását követően a felezési idő 6 óra volt. A teljes test clearance körülbelül 30%-kal volt magasabb, mint felnőtt epilepsziás betegek esetében.

Ismétlődő orális adagolást (20-60 mg/ttkg/nap) követően (4-12 éves) epilepsziás gyermekeknél a levetiracetám gyorsan felszívódott. A plazma csúcskoncentrációt 0,5-1,0 órával az adagolást követően mérték. A plazma csúcskoncentrációk és a görbe alatti terület esetében lineáris és a dózissal arányos növekedést figyeltek meg. Az eliminációs felezési idő körülbelül 5 óra volt. A látszólagos teljes test clearance 1,1 ml/perc/ttkg volt.

**5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, genotoxicitási és karcinogén potenciálra vonatkozó – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A klinikai vizsgálatokban nem észlelt, de patkányoknál és – kisebb mértékben – egereknél a humán expozíció szintjéhez hasonló mértékű expozíció mellett a klinikai alkalmazás szempontjából is esetleg jelentős májeltéréseket észleltek (a máj súlyának növekedése, centrilobularis hypertrophia, zsíros infiltráció és a májenzimek szérumszintjének emelkedése), melyek adaptív válaszreakciónak felelnek meg.

Patkányoknál legfeljebb 1800 mg/ttkg/nap (a mg/m2 vagy expozíció alapján ajánlott maximális humán dózis hatszorosa) dózisig sem a szülőknél, sem az F1 generációnál nem figyeltek meg a hímek vagy nőstények fertilitására vagy szaporodására gyakorolt mellékhatásokat.

Két embryofoetalis fejlődésvizsgálatot (EFD) végeztek patkányokon 400, 1200 és 3600 mg/ttkg/nap dózisokkal. 3600 mg/ttkg/nap dózisnál a két EFD vizsgálat közül csupán az egyikben fordult elő a csontrendszeri változások/minor anomáliák enyhe emelkedésével járó magzati testtömegcsökkenés. Nem jelentkezett embryonalis mortalitásra gyakorolt hatás és nem emelkedett a malformációk előfordulásának aránya sem. A NOAEL (káros hatás még nem észlelhető‑szint, No Observed Adverse Effect Level) 3600 mg/ttkg/nap volt a vemhes nőstény patkányok (a mg/m2 alapon számított maximális ajánlott humán dózis, vagyis MRHD 12-szerese) és 1200 mg/ttkg/nap a magzatok esetében.

Négy embryofoetalis fejlődésvizsgálatot végeztek nyulakon, 200, 600, 800, 1200 és 1800 mg/ttkg/nap dózisok alkalmazásával. Az 1800 mg/ttkg/nap dózisszint markáns anyai toxicitást indukált, valamint a magzati testtömeg csökkenését idézte elő, amely nagyobb gyakorisággal fordul elő olyan foetusoknál, amelyeknél cardiovascularis/csontrendszeri anomáliák mutathatók ki. A NOAEL érték <200 mg/ttkg/nap volt az anyaállatoknál és 200 mg/ttkg/nap a magzatoknál (a mg/m2 alapon számított MRHD-nak megfelelő érték).

Egy peri- és postnatalis fejlődésvizsgálatot végeztek patkányoknál, a levetiracetám 70, 350 és 1800 mg/ttkg/nap dózisaival. Az elválasztásig az F0 nőstényekre, illetve az F1 utódok túlélésére, fejlődésére valamint növekedésére vonatkozó NOAEL ≥ 1800 mg/ttkg/nap volt (a mg/m2 alapon számított MRHD 6-szorosának megfelelő érték).

Újszülött és fiatal patkányokon és kutyákon végzett állatkísérletek során nem tapasztaltak mellékhatásokat a standard fejlődési és érési végpontok egyikét tekintve sem, 1800 mg/ttkg/nap dózisszintig (a mg/m2 alapon számított MHRD 6-17-szerese).

**6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

**6.1 Segédanyagok felsorolása**

nátrium-acetát

tömény ecetsav,

nátrium-klorid,

injekcióhoz való víz

**6.2 Inkompatibilitások**

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

**6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt hígítás után azonnal fel kell használni. Amennyiben a felhasználás nem azonnal történik, a hígítás utáni eltarthatóság és a felhasználás előtti tárolási körülmények tekintetében a felhasználót terheli a felelősség, és ez az idő általában nem lehet hosszabb 24 óránál 2 °C – 8 °C közötti hőmérsékleten, kivéve, ha a hígítást ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között végezték.

**6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

**6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

5 ml-es (I. típusú) injekciós üveg, bevonat nélküli szürke brómobutil gumidugóval lezárva és alumínium/propilén lepattintható kupakkal ellátva.

Dobozonként 10 db injekciós üveget tartalmaz.

**6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

A napi két részre elosztott 500 mg-os, 1000 mg-os, 2000 mg-os, illetve 3000 mg-os teljes napi dózis eléréséhez szükséges Keppra koncentrátum oldatos infúzióhoz ajánlott elkészítését és alkalmazását lásd az 1. Táblázatban.

1. Táblázat. A Keppra koncentrátum oldatos infúzióhoz elkészítése és alkalmazása

| **Dózis** | **Felhasználandó térfogat** | **Oldószer**  **térfogata** | **Infúzió**  **időtartama** | **Az alkalmazás**  **gyakorisága** | **Teljes napi**  **dózis** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 250 mg | 2,5 ml (egy 5 ml-es injekciós üveg fele) | 100 ml | 15 perc | Naponta kétszer | 500 mg/nap |
| 500 mg | 5 ml (egy 5 ml-es injekciós üveg) | 100 ml | 15 perc | Naponta kétszer | 1000 mg/nap |
| 1000 mg | 10 ml (két 5 ml-es  injekciós üveg) | 100 ml | 15 perc | Naponta kétszer | 2000 mg/nap |
| 1500 mg | 15 ml (három 5 ml-es  injekciós üveg) | 100 ml | 15 perc | Naponta kétszer | 3000 mg/nap |

Ez a gyógyszer kizárólag egyszeri alkalmazásra való, a fel nem használt oldatot minden esetben meg kell semmisíteni.

A Keppra koncentrátum oldatos infúzióhoz fizikai szempontból kompatibilitása és kémiai stabilitása az alábbi oldószerekkel összekeverve, PVC zsákban, 15 °C–25 °C-on, ellenőrzött szobahőmérsékleten tárolva legalább 24 órán át igazolt:

Oldószerek:

* 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció
* Ringer-laktát oldatos injekció
* 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz oldatos injekció

Látható részecskéket tartalmazó vagy elszíneződött gyógyszert nem szabad felhasználni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brussels

Belgium

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/00/146/033

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2000. szeptember 29.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015. augusztus 20.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

**II. MELLÉKLET**

**A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

**B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

**C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

**D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Filmtabletta

UCB Pharma SA vagy Aesica Pharmaceuticals S.r.l.

Chemin du Foriest Via Praglia, 15

B-1420 Braine-l'Alleud I-10044 Pianezza

Belgium Olaszország

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

UCB Pharma SA vagy Aesica Pharmaceuticals S.r.l.

Chemin du Foriest Via Praglia, 15

B-1420 Braine-l'Alleud I-10044 Pianezza

Belgium Olaszország

Belsőleges oldat

NextPharma SAS vagy UCB Pharma SA

17, Route de Meulan Chemin du Foriest

F-78520 Limay B-1420 Braine-l’Alleud

Franciaország Belgium

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

* **Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelenetéseket a 2001/83/EK irányelv 107c cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia‑időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

* **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilancia tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

* ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
* ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

**III. MELLÉKLET**

**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

A. CÍMKESZÖVEG

|  |
| --- |
| **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**  **20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x1) filmtabletta doboza** |

|  |
| --- |
| **1. A GYÓGYSZER NEVE** |

Keppra 250 mg filmtabletta

levetiracetám

|  |
| --- |
| **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE** |

250 mg levetiracetámot tartalmaz filmtablettánként.

|  |
| --- |
| **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA** |

|  |
| --- |
| **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM** |

20 filmtabletta

30 filmtabletta

50 filmtabletta

60 filmtabletta

100 filmtabletta

100 x 1 filmtabletta

|  |
| --- |
| **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)** |

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

|  |
| --- |
| **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI** |

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

|  |
| --- |
| **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES** |

|  |
| --- |
| **8. LEJÁRATI IDŐ** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK** |

|  |
| --- |
| **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN** |

|  |
| --- |
| **11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME** |

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brussels

BELGIUM

|  |
| --- |
| **12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)** |

EU/1/00/146/001 *20 tabletta*

EU/1/00/146/002 *30 tabletta*

EU/1/00/146/003 *50 tabletta*

EU/1/00/146/004 *60 tabletta*

EU/1/00/146/005 *100 tabletta*

EU/1/00/146/034 *100 x 1 tabletta*

|  |
| --- |
| **13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE** |

|  |
| --- |
| **15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK** |

|  |
| --- |
| **16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK** |

keppra 250 mg

Braille-írás feltüntetése alól felmentve *100 x 1 tabletta*

* 1. **EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

* 1. **EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**  **200 (2 x100) filmtabletta doboza blue box-szal** |

|  |
| --- |
| **1. A GYÓGYSZER NEVE** |

Keppra 250 mg filmtabletta

levetiracetám

|  |
| --- |
| **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE** |

250 mg levetiracetámot tartalmaz filmtablettánként.

|  |
| --- |
| **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA** |

|  |
| --- |
| **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM** |

Gyűjtőcsomagolás: 200 (2 doboz 100-as) filmtabletta

|  |
| --- |
| **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)** |

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

|  |
| --- |
| **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI** |

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

|  |
| --- |
| **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES** |

|  |
| --- |
| **8. LEJÁRATI IDŐ** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK** |

|  |
| --- |
| **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN** |

|  |
| --- |
| **11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME** |

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brussels

BELGIUM

|  |
| --- |
| **12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)** |

EU/1/00/146/029 *200 tabletta (2 doboz 100-as)*

|  |
| --- |
| **13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE** |

|  |
| --- |
| **15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK** |

|  |
| --- |
| **16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK** |

keppra 250 mg

|  |
| --- |
| **17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD** |

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

|  |
| --- |
| **18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA** |

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**  **100 tablettát tartalmazó közbülső csomagolás a 200 (2 x 100) tablettás dobozhoz blue box**  **nélkül** |

|  |
| --- |
| **1. A GYÓGYSZER NEVE** |

Keppra 250 mg filmtabletta

levetiracetám

|  |
| --- |
| **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE** |

250 mg levetiracetámot tartalmaz filmtablettánként.

|  |
| --- |
| **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA** |

|  |
| --- |
| **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM** |

100 filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem árusítható.

|  |
| --- |
| **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)** |

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

|  |
| --- |
| **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI** |

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

|  |
| --- |
| **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES** |

|  |
| --- |
| **8. LEJÁRATI IDŐ** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK** |

|  |
| --- |
| **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN** |

|  |
| --- |
| **11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME** |

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brussels

BELGIUM

|  |
| --- |
| **12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)** |

|  |
| --- |
| **13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE** |

|  |
| --- |
| **15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK** |

|  |
| --- |
| **16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK** |

keppra 250 mg

|  |
| --- |
| **17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD** |

|  |
| --- |
| **18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA** |

|  |
| --- |
| **A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**  **Alumínium/PVC buborékcsomagolás** |

|  |
| --- |
| **1. A GYÓGYSZER NEVE** |

Keppra 250 mg filmtabletta

levetiracetám

|  |
| --- |
| **2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE** |

UCB logo

|  |
| --- |
| **3. LEJÁRATI IDŐ** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. EGYÉB INFORMÁCIÓK** |

|  |
| --- |
| **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**  **10, 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x1), 120 filmtabletta doboza** |

|  |
| --- |
| **1. A GYÓGYSZER NEVE** |

Keppra 500 mg filmtabletta

levetiracetám

|  |
| --- |
| **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE** |

500 mg levetiracetámot tartalmaz filmtablettánként.

|  |
| --- |
| **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA** |

|  |
| --- |
| **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM** |

10 filmtabletta

20 filmtabletta

30 filmtabletta

50 filmtabletta

60 filmtabletta

100 filmtabletta

100 x 1 filmtabletta

120 filmtabletta

|  |
| --- |
| **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)** |

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

|  |
| --- |
| **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI** |

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

|  |
| --- |
| **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES** |

|  |
| --- |
| **8. LEJÁRATI IDŐ** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK** |

|  |
| --- |
| **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN** |

|  |
| --- |
| **11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME** |

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brussels

BELGIUM

|  |
| --- |
| **12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)** |

EU/1/00/146/006 *10 tabletta*

EU/1/00/146/007 *20 tabletta*

EU/1/00/146/008 *30 tabletta*

EU/1/00/146/009 *50 tabletta*

EU/1/00/146/010 *60 tabletta*

EU/1/00/146/011 *100 tabletta*

EU/1/00/146/012 *120 tabletta*

EU/1/00/146/035 *100 x 1 tabletta*

|  |
| --- |
| **13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE** |

|  |
| --- |
| **15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK** |

|  |
| --- |
| **16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK** |

keppra 500 mg

Braille-írás feltüntetése alól felmentve *100 x 1 tabletta*

|  |
| --- |
| **17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD** |

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

|  |
| --- |
| **18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA** |

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**  **200 (2 x 100) filmtabletta doboza blue box-szal** |

|  |
| --- |
| **1. A GYÓGYSZER NEVE** |

Keppra 500 mg filmtabletta

levetiracetám

|  |
| --- |
| **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE** |

500 mg levetiracetámot tartalmaz filmtablettánként.

|  |
| --- |
| **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA** |

|  |
| --- |
| **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM** |

Gyűjtőcsomagolás: 200 (2 doboz 100-as) filmtabletta

|  |
| --- |
| **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)** |

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

|  |
| --- |
| **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI** |

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

|  |
| --- |
| **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES** |

|  |
| --- |
| **8. LEJÁRATI IDŐ** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK** |

|  |
| --- |
| **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN** |

|  |
| --- |
| **11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME** |

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brussels

BELGIUM

|  |
| --- |
| **12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)** |

EU/1/00/146/013 *200 tabletta (2 doboz 100-as)*

|  |
| --- |
| **13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE** |

|  |
| --- |
| **15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK** |

|  |
| --- |
| **16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK** |

keppra 500 mg

|  |
| --- |
| **17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD** |

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

|  |
| --- |
| **18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA** |

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**  **100 tablettát tartalmazó közbülső csomagolás a 200 (2 x 100) tablettás dobozhoz blue box**  **nélkül** |

|  |
| --- |
| **1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE** |

Keppra 500 mg filmtabletta

levetiracetám

|  |
| --- |
| **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE** |

500 mg levetiracetámot tartalmaz filmtablettánként.

|  |
| --- |
| **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA** |

|  |
| --- |
| **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM** |

100 filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem árusítható.

|  |
| --- |
| **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)** |

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

|  |
| --- |
| **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI** |

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

|  |
| --- |
| **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES** |

|  |
| --- |
| **8. LEJÁRATI IDŐ** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK** |

|  |
| --- |
| **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN** |

|  |
| --- |
| **11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME** |

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brussels

BELGIUM

|  |
| --- |
| **12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)** |

|  |
| --- |
| **13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE** |

|  |
| --- |
| **15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK** |

|  |
| --- |
| **16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT ADATOK** |

keppra 500 mg

|  |
| --- |
| **17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD** |

Nem releváns.

|  |
| --- |
| **18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA** |

Nem releváns.

|  |
| --- |
| **A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**    **Alumínium/PVC buborékcsomagolás** |

|  |
| --- |
| **1. A GYÓGYSZER NEVE** |

Keppra 500 mg filmtabletta

levetiracetám

|  |
| --- |
| **2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE** |

UCB logo

|  |
| --- |
| **3. LEJÁRATI IDŐ** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. EGYÉB INFORMÁCIÓK** |

|  |
| --- |
| **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**  **20, 30, 50, 60, 80, 100, 100 (100 x1) filmtabletta doboza** |

|  |
| --- |
| **1. A GYÓGYSZER NEVE** |

Keppra 750 mg filmtabletta

levetiracetám

|  |
| --- |
| **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE** |

750 mg levetiracetámot tartalmaz filmtablettánként.

|  |
| --- |
| **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA** |

Sunset sárgát (E 110) is tartalmaz. További információért lásd a betegtájékoztatót.

|  |
| --- |
| **4. GYÓGYSZERFORMA , KISZERELÉSI EGYSÉGEK** |

20 filmtabletta

30 filmtabletta

50 filmtabletta

60 filmtabletta

80 filmtabletta

100 filmtabletta

100 x 1 filmtabletta

|  |
| --- |
| **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)** |

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

|  |
| --- |
| **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI** |

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

|  |
| --- |
| **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES** |

|  |
| --- |
| **8. LEJÁRATI IDŐ** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK** |

|  |
| --- |
| **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN** |

|  |
| --- |
| **11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME** |

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brussels

BELGIUM

|  |
| --- |
| **12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)** |

EU/1/00/146/014 *20 tabletta*

EU/1/00/146/015 *30 tabletta*

EU/1/00/146/016 *50 tabletta*

EU/1/00/146/017 *60 tabletta*

EU/1/00/146/018 *80 tabletta*

EU/1/00/146/019 *100 tabletta*

EU/1/00/146/036 *100 x 1 tabletta*

|  |
| --- |
| **13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE** |

|  |
| --- |
| **15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK** |

|  |
| --- |
| **16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK** |

keppra 750 mg

Braille-írás feltüntetése alól felmentve *100 x 1 tabletta*

|  |
| --- |
| **17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD** |

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

|  |
| --- |
| **18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA** |

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**  **200 (2 x 100) filmtabletta doboza blue box-szal** |

|  |
| --- |
| **1. A GYÓGYSZER NEVE** |

Keppra 750 mg filmtabletta

levetiracetám

|  |
| --- |
| **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE** |

750 mg levetiracetámot tartalmaz filmtablettánként.

|  |
| --- |
| **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA** |

Sunset sárgát (E 110) is tartalmaz. További információért lásd a betegtájékoztatót.

|  |
| --- |
| **4. GYÓGYSZERFORMA , KISZERELÉSI EGYSÉGEK** |

Gyűjtőcsomagolás: 200 (2 doboz 100-as) filmtabletta

|  |
| --- |
| **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)** |

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

|  |
| --- |
| **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI** |

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

|  |
| --- |
| **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES** |

|  |
| --- |
| **8. LEJÁRATI IDŐ** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK** |

|  |
| --- |
| **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN** |

|  |
| --- |
| **11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME** |

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brussels

BELGIUM

|  |
| --- |
| **12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)** |

EU/1/00/146/028 *200 tabletta (2 doboz 100-as)*

|  |
| --- |
| **13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE** |

|  |
| --- |
| **15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK** |

|  |
| --- |
| **16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK** |

keppra 750 mg

|  |
| --- |
| **17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD** |

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

|  |
| --- |
| **18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA** |

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**  **100 tablettát tartalmazó közbülső csomagolás a 200 (2 x 100) tablettás dobozhoz blue box**  **nélkül** |

|  |
| --- |
| **1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE** |

Keppra 750 mg filmtabletta

levetiracetám

|  |
| --- |
| **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE** |

750 mg levetiracetámot tartalmaz filmtablettánként.

|  |
| --- |
| **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA** |

Sunset sárgát (E 110) is tartalmaz. További információért lásd a betegtájékoztatót.

|  |
| --- |
| **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM** |

100 filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem árusítható.

|  |
| --- |
| **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)** |

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

|  |
| --- |
| **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI** |

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

|  |
| --- |
| **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES** |

|  |
| --- |
| **8. LEJÁRATI IDŐ** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK** |

|  |
| --- |
| **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN** |

|  |
| --- |
| **11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME** |

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brussels

BELGIUM

|  |
| --- |
| **12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)** |

|  |
| --- |
| **13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE** |

|  |
| --- |
| **15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK** |

|  |
| --- |
| **16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK** |

keppra 750 mg

|  |
| --- |
| **17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD** |

Nem releváns.

|  |
| --- |
| **18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA** |

Nem releváns.

|  |
| --- |
| **A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**    **Alumínium/PVC buborékcsomagolás** |

|  |
| --- |
| **1. A GYÓGYSZER NEVE** |

Keppra 750 mg filmtabletta

levetiracetám

|  |
| --- |
| **2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE** |

UCB logo

|  |
| --- |
| **3. LEJÁRATI IDŐ** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA** |

Gy.sz..

|  |
| --- |
| **5. EGYÉB INFORMÁCIÓK** |

|  |
| --- |
| **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**  **10, 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x1) filmtabletta doboza** |

|  |
| --- |
| **1. A GYÓGYSZER NEVE** |

Keppra 1000 mg filmtabletta

levetiracetám

|  |
| --- |
| **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE** |

1000 mg levetiracetámot tartalmaz filmtablettánként.

|  |
| --- |
| **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA** |

|  |
| --- |
| **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM** |

10 filmtabletta

20 filmtabletta

30 filmtabletta

50 filmtabletta

60 filmtabletta

100 filmtabletta

100 x 1 filmtabletta

|  |
| --- |
| **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)** |

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

|  |
| --- |
| **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI** |

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

|  |
| --- |
| **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES** |

|  |
| --- |
| **8. LEJÁRATI IDŐ** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK** |

|  |
| --- |
| **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN** |

|  |
| --- |
| **11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME** |

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brussels

BELGIUM

|  |
| --- |
| **12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)** |

EU/1/00/146/020 *10 tabletta*

EU/1/00/146/021 *20 tabletta*

EU/1/00/146/022 *30 tabletta*

EU/1/00/146/023 *50 tabletta*

EU/1/00/146/024 *60 tabletta*

EU/1/00/146/025 *100 tabletta*

EU/1/00/146/037 *100 x 1 tablets*

|  |
| --- |
| **13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE** |

|  |
| --- |
| **15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK** |

|  |
| --- |
| **16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK** |

keppra 1000 mg

Braille-írás feltüntetése alól felmentve *100 x 1 tabletta*

|  |
| --- |
| **17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD** |

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

|  |
| --- |
| **18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA** |

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**  **200 (2 x 100) filmtabletta doboza blue box-szal** |

|  |
| --- |
| **1. A GYÓGYSZER NEVE** |

Keppra 1000 mg filmtabletta

levetiracetám

|  |
| --- |
| **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE** |

1000 mg levetiracetámot tartalmaz filmtablettánként.

|  |
| --- |
| **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA** |

|  |
| --- |
| **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM** |

Gyűjtőcsomagolás: 200 (2 doboz 100-as) filmtabletta

|  |
| --- |
| **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)** |

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

|  |
| --- |
| **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI** |

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

|  |
| --- |
| **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES** |

|  |
| --- |
| **8. LEJÁRATI IDŐ** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK** |

|  |
| --- |
| **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN** |

|  |
| --- |
| **11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME** |

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brussels

BELGIUM

|  |
| --- |
| **12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)** |

EU/1/00/146/026 *200 tabletta (2 doboz 100-as)*

|  |
| --- |
| **13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE** |

|  |
| --- |
| **15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK** |

|  |
| --- |
| **16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK** |

keppra 1000 mg

|  |
| --- |
| **17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD** |

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

|  |
| --- |
| **18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA** |

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**  **100 tablettát tartalmazó közbülső csomagolás a 200 (2 x 100) tablettás dobozhoz blue box**  **nélkül** |

|  |
| --- |
| **1. A GYÓGYSZER NEVE** |

Keppra 1000 mg filmtabletta

levetiracetám

|  |
| --- |
| **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE** |

1000 mg levetiracetámot tartalmaz filmtablettánként.

|  |
| --- |
| **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA** |

|  |
| --- |
| **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM** |

100 filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem árusítható.

|  |
| --- |
| **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)** |

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

|  |
| --- |
| **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI** |

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

|  |
| --- |
| **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES** |

|  |
| --- |
| **8. LEJÁRATI IDŐ** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK** |

|  |
| --- |
| **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN** |

|  |
| --- |
| **11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME** |

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brussels

BELGIUM

|  |
| --- |
| **12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)** |

|  |
| --- |
| **13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE** |

|  |
| --- |
| **15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK** |

|  |
| --- |
| **16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK** |

keppra 1000 mg

|  |
| --- |
| **17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD** |

Nem releváns.

|  |
| --- |
| **18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA** |

Nem releváns.

|  |
| --- |
| **A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**  **Alumínium/PVC buborékcsomagolás** |

|  |
| --- |
| **1. A GYÓGYSZER NEVE** |

Keppra 1000 mg filmtabletta

levetiracetám

|  |
| --- |
| **2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE** |

UCB logo

|  |
| --- |
| **3. LEJÁRATI IDŐ** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. EGYÉB INFORMÁCIÓK** |

|  |
| --- |
| **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**  **300 ml-es palack** |

|  |
| --- |
| **1. A GYÓGYSZER NEVE** |

Keppra 100 mg/ml belsőleges oldat

levetiracetám

Felnőttek és 4 éves, vagy idősebb gyermekek számára.

|  |
| --- |
| **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE** |

100 mg levetiracetámot tartalmaz 1 ml oldatban.

|  |
| --- |
| **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA** |

E216, E218 és folyékony maltit segédanyagot tartalmaz.

További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

|  |
| --- |
| **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM** |

300 ml belsőleges oldat

|  |
| --- |
| **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)** |

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!Szájon át történő alkalmazásra.

Kizárólag a csomagolásban található 10 ml-es fecskendőt használja!

|  |
| --- |
| **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI** |

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

|  |
| --- |
| **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES** |

|  |
| --- |
| **8. LEJÁRATI IDŐ** |

EXP

Ne használja fel az oldatot a felbontást követő 7 hónapon túl!

A felbontás dátuma *(csak a külső kartondoboz esetében)*

|  |
| --- |
| **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK** |

A fénytől való védelem érdekében az eredeti palackban tárolandó.

|  |
| --- |
| **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN** |

|  |
| --- |
| **11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME** |

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brussels

BELGIUM

|  |
| --- |
| **12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)** |

EU/1/00/146/027

|  |
| --- |
| **13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE** |

|  |
| --- |
| **15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK** |

|  |
| --- |
| **16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK** |

keppra 100 mg/ml *csak a külső dobozon*

|  |
| --- |
| **17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD** |

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva. *csak a külső dobozon*

|  |
| --- |
| **18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA** |

PC

SN

NN

*csak a külső dobozon*

|  |
| --- |
| **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**  150 ml-es palack |

|  |
| --- |
| **1. A GYÓGYSZER NEVE** |

Keppra 100 mg/ml belsőleges oldat

levetiracetám

6 hónapos, vagy idősebb de 4 évesnél fiatalabb gyermekek számára.

|  |
| --- |
| **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE** |

100 mg levetiracetámot tartalmaz 1 ml oldatban.

|  |
| --- |
| **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA** |

E216, E218 és folyékony maltit segédanyagot tartalmaz.

További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

|  |
| --- |
| **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM** |

150 ml belsőleges oldat

|  |
| --- |
| **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)** |

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!Szájon át történő alkalmazásra.

Kizárólag a csomagolásban található 5 ml-es fecskendőt használja!

ÚJ FECSKENDŐ

|  |
| --- |
| **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI** |

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

|  |
| --- |
| **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES** |

|  |
| --- |
| **8. LEJÁRATI IDŐ** |

EXP

Ne használja fel a palackot felbontást követő 7 hónap után!

A felbontás dátuma *(csak a külső kartondoboz esetében)*

|  |
| --- |
| **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK** |

A fénytől való védelem érdekében az eredeti palackban tárolandó.

|  |
| --- |
| **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN** |

|  |
| --- |
| **11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME** |

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brussels

BELGIUM

|  |
| --- |
| **12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)** |

EU/1/00/146/031

|  |
| --- |
| **13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE** |

|  |
| --- |
| **15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK** |

|  |
| --- |
| **16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK** |

keppra 100 mg/ml *csak a külső dobozon*

|  |
| --- |
| **17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD** |

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva. *csak a külső dobozon*

|  |
| --- |
| **18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA** |

PC

SN

NN

*csak a külső dobozon*

|  |
| --- |
| **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**  150 ml-es palack |

|  |
| --- |
| **1. A GYÓGYSZER NEVE** |

Keppra 100 mg/ml belsőleges oldat

levetiracetám

1 hónapos, vagy idősebb és 6 hónaposnál fiatalabb gyermekek számára.

|  |
| --- |
| **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE** |

100 mg levetiracetámot tartalmaz 1 ml oldatban.

|  |
| --- |
| **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA** |

E216, E218 és folyékony maltit segédanyagot tartalmaz.

További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

|  |
| --- |
| **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM** |

150 ml belsőleges oldat

|  |
| --- |
| **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)** |

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!Szájon át történő alkalmazásra.

Kizárólag a csomagolásban található 1 ml-es fecskendőt használja!

|  |
| --- |
| **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI** |

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

|  |
| --- |
| **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES** |

|  |
| --- |
| **8. LEJÁRATI IDŐ** |

EXP

Ne használja fel a palackot felbontást követő 7 hónap után!

A felbontás dátuma *(csak a külső kartondoboz esetében)*

|  |
| --- |
| **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK** |

A fénytől való védelem érdekében az eredeti palackban tárolandó.

|  |
| --- |
| **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN** |

|  |
| --- |
| **11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME** |

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brussels

BELGIUM

|  |
| --- |
| **12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)** |

EU/1/00/146/032

|  |
| --- |
| **13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE** |

|  |
| --- |
| **15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK** |

|  |
| --- |
| **16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK** |

keppra 100 mg/ml *csak a külső dobozon*

|  |
| --- |
| **17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD** |

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva. *csak a külső dobozon*

|  |
| --- |
| **18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA** |

PC

SN

NN

*csak a külső dobozon*

|  |
| --- |
| **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**  **10 injekciós üveget tartalmazó doboz** |

|  |
| --- |
| **1. A GYÓGYSZER NEVE** |

Keppra 100 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

levetiracetám

|  |
| --- |
| **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE** |

Egy injekciós üveg 500 mg/5 ml levetiracetámot tartalmaz.

100 mg levetiracetámot tartalmaz milliliterenként.

|  |
| --- |
| **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA** |

Egyéb összetevők: nátrium-acetát, tömény ecetsav, nátrium-klorid, injekcióhoz való víz. További információért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

|  |
| --- |
| **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM** |

500 mg/5 ml

10 injekciós üveg koncentrátum oldatos infúzióhoz.

|  |
| --- |
| **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)** |

Intravénás alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

|  |
| --- |
| **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI** |

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

|  |
| --- |
| **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES** |

|  |
| --- |
| **8. LEJÁRATI IDŐ** |

EXP

Hígítás után azonnal felhasználandó.

|  |
| --- |
| **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK** |

|  |
| --- |
| **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN** |

|  |
| --- |
| **11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME** |

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brussels

BELGIUM

|  |
| --- |
| **12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)** |

EU/1/00/146/033 *(bevonat nélküli dugó*)

|  |
| --- |
| **13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE** |

|  |
| --- |
| **15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK** |

|  |
| --- |
| **16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK** |

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

|  |
| --- |
| **17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD** |

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

|  |
| --- |
| **18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA** |

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**  **5 ml-es injekciós üveg** |

|  |
| --- |
| **1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)** |

Keppra 100 mg/ml steril koncentrátum

levetiracetám

iv.

|  |
| --- |
| **2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK** |

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

|  |
| --- |
| **3. LEJÁRATI IDŐ** |

EXP

Hígítás után azonnal felhasználandó.

|  |
| --- |
| **4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE MEGADVA** |

500 mg/5 ml

|  |
| --- |
| **6. EGYÉB INFORMÁCIÓK** |

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

**Betegtájékoztató: Információk a beteg számára**

**Keppra 250 mg filmtabletta**

**Keppra 500 mg filmtabletta**

**Keppra 750 mg filmtabletta**

**Keppra 1000 mg filmtabletta**

levetiracetám

**Mielőtt Ön vagy gyermeke elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

* Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.

További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

* Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
* Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

**A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Keppra és milyen betegségek esetén alkalmazható?

2. Tudnivalók a Keppra alkalmazása előtt

3. Hogyan kell alkalmazni a Keppra-t?

4. Lehetséges mellékhatások

5 Hogyan kell a Keppra-t tárolni?

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

**1. Milyen típusú gyógyszer a Keppra és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A levetiracetám egy úgynevezett antiepileptikum (azaz epilepsziában fellépő görcsrohamok kezelésére szolgáló gyógyszer).

A Keppra:

* felnőtteknél és 16 éves kor feletti serdülőknél önmagában alkalmazható újonnan megállapított epilepsziában, az epilepszia bizonyos formájának kezelésére. Az epilepszia olyan betegség, amelyben a betegeknek ismétlődő görcsei (görcsrohamai) vannak. A levetiracetámot az epilepszia azon formájának kezelésére alkalmazzák, amelyben a görcsök kezdetben csak az agy egyik oldalát érintik, később azonban nagyobb területekre terjedhetnek ki az agy mindkét oldalán (másodlagos generalizációval vagy anélkül jelentkező parciális görcsrohamok). A levetiracetámot kezelőorvosa rendelte Önnek, a görcsrohamok számának csökkentése céljából.
* más epilepszia elleni gyógyszerek mellett alkalmazható az alábbiak kezelésére:
* generalizációval vagy anélkül jelentkező, úgynevezett parciális görcsrohamok felnőtteknél, serdülőknél, gyermekeknél és csecsemőknél 1 hónapos kortól;
* mioklónusos görcsrohamok (egy izom vagy egy izomcsoport rövid, sokkszerű rángásai) juvenilis mioklónusos epilepsziában szenvedő felnőtteknél és 12 éves kor feletti gyermekeknél és serdülőknél;
* elsődleges (primer) generalizált tónusos-klónusos görcsrohamok (nagyobb görcsrohamok, beleértve az eszméletvesztést is) ismeretlen okból fennálló (idiopátiás), generalizált epilepsziában (az epilepszia genetikai eredetűnek tartott típusában) szenvedő felnőtteknél és 12 éves kor feletti gyermekeknél és serdülőknél.

**2. Tudnivalók a Keppra alkalmazása előtt**

**Nem alkalmazható Önnél a Keppra**

* ha allergiás a levetiracetámra, pirrolidon-származékokra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

**Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Keppraalkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával

* ha vesebetegségben szenved, kövesse kezelőorvosa utasításait. Kezelőorvosa eldöntheti, szükséges‑e a gyógyszer adagjának módosítása.
* ha a gyermek növekedésének lassulását vagy váratlan, serdülésre utaló jelek kialakulását észleli, kérjük, forduljon kezelőorvosához.
* epilepszia elleni gyógyszerekkel, például Keppra-val kezelt betegeknél kis számban önkárosító és öngyilkossági gondolatok fordultak elő. Ha bármilyen, depressziós hangulatra utaló tünete és/vagy öngyilkossági gondolata jelentkezne, kérjük, forduljon kezelőorvosához.
* ha az Ön vagy családja kórtörténetében (az elektrokardiogrammon – EKG‑görbén – látható) szívritmuszavarok fordulnak elő, vagy ha olyan betegségben szenved és/vagy olyan kezelésben részesül, amely hajlamossá teszi szívritmuszavarok kialakulására vagy a sóháztartás egyensúlyának felborulására.

Mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha a következő mellékhatások bármelyike súlyossá válik vagy néhány napnál hosszabb ideig tart:

* Rendellenes gondolatok, ingerlékenység vagy a szokásosnál agresszívebb reakciók, vagy ha Ön vagy családja és barátai jelentős hangulatváltozást vagy viselkedésváltozásokat észlelnek.
* Az epilepszia súlyosbodása:

A rohamai ritkán súlyosbodhatnak vagy gyakrabban fordulhatnak elő, elsősorban a kezelés megkezdését vagy az adag növelését követő első hónapban.

A korai kezdetű epilepszia egy nagyon ritka formája (az SCN8A mutációival összefüggő epilepszia) esetén, amely többféle rohamot és képességkiesést okoz, előfordulhat, hogy a kezelés alatt a rohamok megmaradnak vagy súlyosbodnak.

Ha a Keppra alkalmazása közben ezen új tünetek bármelyikét tapasztalja, forduljon orvoshoz, amilyen gyorsan csak lehetséges.

**Gyermekek és serdülők**

* A Keppra önmagában (monoterápiában) történő alkalmazása nem ajánlott gyermekek és 16 évesnél fiatalabb serdülők kezelésére.

**Egyéb gyógyszerek és a Keppra**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ne vegyen be makrogolt (hashajtóként használt gyógyszer) a levetiracetám alkalmazása előtt egy órával és azt követően egy órán belül, mivel ez csökkentheti a hatását.

**Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. A levetiracetám terhesség alatt kizárólag akkor alkalmazható, ha alapos értékelést követően kezelőorvosa azt szükségesnek ítélte.

Ne hagyja abba a kezelést anélkül, hogy azt megbeszélné kezelőorvosával.

A fejlődési rendellenességek kockázata az Ön magzatánál nem zárható ki teljesen.

A Keppra-kezelés ideje alatt a szoptatás nem ajánlott.

**A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Keppra hátrányosan befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez, illetve gépek kezeléséhez szükséges képességeit, mivel a kezelés hatására álmosnak érezheti magát. Ez gyakrabban fordulhat elő a kezelés elején, valamint az adag emelése után. Önnek mindaddig nem szabad gépjárművet vezetnie, illetve gépeket kezelnie, amíg be nem bizonyosodik, hogy a kezelés nem befolyásolja az ilyen tevékenységek végzéséhez szükséges képességeit.

**A Keppra 750 mg tabletta Sunset Yellow FCF (E110) tartalmaz.**

A Sunset Yellow FCF (E110) színezőanyag allergiás reakciót válthat ki.

A Keppra 750 mg filmtabletta nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

**3. Hogyan kell szedni a Keppra-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Annyi tablettát vegyen be, amennyit kezelőorvosa előírt.

A Keppra-t naponta kétszer kell szedni, egyszer reggel, egyszer pedig este, mindig ugyanabban az időben.

***Kiegészítő kezelés és (16 éves kortól) önmagában történő alkalmazás (monoterápia)***

* **Felnőttek (≥18 éves) és 50 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű (12 és betöltött 18. életév közötti korú) gyermekek és serdülők számára:**

Az ajánlott adag: naponta 1000 mg és 3000 mg között van.

Amikor először kezdi szedni a Keppra-t, orvosa **alacsonyabb adagot** ír fel Önnek az első 2 hétben, mielőtt a legalacsonyabb napi adagot írná fel Önnek.

*Például: ha az Ön tervezett napi adagja 1000 mg, akkor az Ön csökkentett kezdő adagja 1 db 250 mg-os tabletta reggel és 1 db 250 mg-os tabletta este, és 2 hét alatt fokozatosan emelve éri el majd a napi 1000 mg-os adagot .*

* **50 kg-os vagy annál kisebb testtömegű (12 és betöltött 18. életév közötti korú) gyermekek és serdülők számára:**

Kezelőorvosa az életkornak, testtömegnek és az adagnak legmegfelelőbb Keppra gyógyszerformát fogja felírni.

* **Csecsemők (1-23 hónapos) és 50 kg-nál kisebb testtömegű (2 és betöltött 12. életév közötti korú) gyermekek számára:**

Kezelőorvosa az életkornak, testtömegnek és az adagnak legmegfelelőbb Keppra gyógyszerformát fogja felírni.

Csecsemők és 6 évesnél fiatalabb gyermekek és 50 kg-nál kisebb testtömegű (6-tól betöltött 18. életév közötti korú) gyermekek és serdülők számára, valamint abban az esetben, ha tablettákkal nem biztosítható a pontos adagolás, a Keppra 100 mg/ml belsőleges oldat a legmegfelelőbb készítmény.

Az alkalmazás módja:

Elegendő mennyiségű folyadékkal (pl. egy pohár vízzel) nyelje le a Keppra tablettákat. A Keppra-t beveheti étkezés közben vagy attól függetlenül. A szájon át történő alkalmazást követően a levetiracetám keserű ízét érezheti.

A kezelés időtartama:

* A Keppra alkalmazása hosszú távú kezelést jelent. Mindaddig folytatnia kell a Keppra-kezelést, ameddig kezelőorvosa ezt előírja Önnek.
* Ne hagyja abba a kezelést anélkül, hogy kezelőorvosa ezt tanácsolná Önnek, mivel ez súlyosbíthatja görcsrohamait.

**Ha az előírtnál több Keppra-t vett be**

A Keppra túladagolásának lehetséges mellékhatásai az álmosság, izgatottság, agresszivitás, csökkent éberségi szint, nehézlégzés és kóma.

Keresse fel kezelőorvosát, ha az előírtnál több tablettát vett be. Kezelőorvosa a túladagolás elleni lehető legjobb kezelési módot fogja alkalmazni Önnél.

**Ha elfelejtette bevenni a Keppra-t**

Keresse fel kezelőorvosát, ha elfelejtett bevenni egy vagy több adagot.

Ne vegyen be kétszeres adagot az elfelejtett tabletta pótlására.

**Ha idő előtt abbahagyja a Keppra szedését**

A kezelés abbahagyása esetén a Keppra adagját is fokozatosan kell csökkenteni, a rohamok gyakoribbá válásának elkerülése érdekében. Amennyiben kezelőorvosa úgy dönt, hogy Önnek abba kell hagynia a Keppra-kezelést, tájékoztatni fogja Önt a Keppra adagjának fokozatos csökkentéséről.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg

kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

**4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, vagy menjen a legközelebbi sürgősségi osztályra, amennyiben a következőket tapasztalja:**

* gyengeség, kábultság vagy szédülés, vagy légzési nehézsége van, mivel ezek súlyos allergiás (anafilaxiás) reakció tünetei lehetnek
* az arc, az ajkak, a nyelv és a torok duzzanata (Quincke-ödéma)
* influenzaszerű tünetek és kiütés az arcon, amelyet magas lázzal járó kiterjedt bőrkiütés, a vérvizsgálatok során kimutatható emelkedett májenzimszintek és az egyik fehérvérsejttípus számának emelkedése (eozinofilia), nyirokcsomó-megnagyobbodás és egyéb szervek érintettsége követ (eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció [DRESS szindróma])
* olyan tünetek, mint például a vizelet mennyiségének csökkenése, fáradtság, hányinger, hányás, zavartság és a lábszár, a boka vagy a láb duzzanata, mivel ezek a vesefunkció hirtelen kialakuló csökkenésének tünetei lehetnek
* bőrkiütés, amely hólyag lehet és kis céltáblára hasonlít (közepén sötét folt, melyet halványabb terület vesz körül, a pereme mentén sötét gyűrűvel) (*eritéma multiforme*)
* kiterjedt bőrkiütés hólyagokkal és hámló bőrrel, főként a száj, az orr, a szemek és a nemi szervek körül (*Stevens–Johnson-szindróma*)
* a kiütés egy súlyosabb formája, amely a testfelület több mint 30%‑án okoz bőrhámlást (*toxikus epidermális nekrolízis*).
* súlyos mentális változások jelei vagy ha valaki a környezetében zavartság, aluszékonyság (álmosság), emlékezetkiesés (amnézia), memóriazavar (feledékenység), szokatlan viselkedés tüneteit vagy más idegrendszeri tüneteket észlel Önnél, beleértve az akaratlan vagy irányíthatatlan mozgást is. Ezek agykárosodás (enkefalopátia) tünetei lehetnek.

A leggyakrabban jelentett mellékhatások az orr-garatgyulladás, az aluszékonyság (szomnolencia), a fejfájás, a fáradtság és a szédülés voltak. A kezelés elején vagy az adagok emelésekor az álmosság, a kimerültség és a szédülés mellékhatás gyakrabban jelentkezhet. Ezeknek a tüneteknek azonban az idő múlásával enyhülniük kell.

**Nagyon gyakori** (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

* orr-garatgyulladás;
* aluszékonyság (szomnolencia), fejfájás.

**Gyakori** (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

* étvágytalanság (anorexia);
* depresszió, ellenséges vagy agresszív viselkedés, szorongás, álmatlanság, idegesség vagy ingerlékenység;
* görcsök, egyensúlyzavar, szédülés, letargia (energia és lelkesedés hiánya), akaratlan remegés (tremor);
* forgó jellegű szédülés (vertigó);
* köhögés;
* hasi fájdalom, hasmenés, emésztési zavar, hányás, hányinger;
* bőrkiütés;
* gyengeség (aszténia)/fáradtság.

**Nem gyakori** (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

* a vérlemezkék számának csökkenése, a fehérvérsejtek számának csökkenése;
* testtömegcsökkenés, testtömeg-növekedés;
* öngyilkossági kísérlet és öngyilkossági gondolatok, mentális zavar, szokatlan viselkedés, hallucináció, düh, zavartság, pánikroham, érzelmi labilitás/hangulatváltozások, izgatottság;
* emlékezetkiesés (amnézia), memóriazavar (feledékenység), koordinációs zavar/a mozgások ügyetlenebbé válása (ataxia), fonákérzés (bizsergő érzés, paresztézia), figyelemzavar;
* kettőslátás (diplopia), homályos látás;
* a májfunkciós vizsgálatok emelkedett/kóros értékei;
* hajhullás, ekcéma, viszketés;
* izomgyengeség, izomfájdalom (mialgia);
* sérülés;

**Ritka** (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

* fertőzés;
* valamennyi vérsejttípus számának csökkenése;
* súlyos allergiás reakciók (DRESS, anafilaxiás reakció [súlyos és jelentős allergiás reakció], Quincke-ödéma [az arc, az ajkak, a nyelv és a torok duzzanata]);
* a vér nátriumszintjének csökkenése;
* öngyilkosság, személyiségi zavarok (viselkedési problémák), gondolkodási zavarok (lassú gondolkodás, koncentrációs zavar);
* a tudatállapot hirtelen romlása (delirium);
* agykárosodás (enkefalopátia) (lásd a „Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát…” című részt a tünetek részletes leírásáért);
* a rohamok súlyosbodhatnak vagy gyakrabban fordulhatnak elő;
* a fej, a törzs és a végtagok területén jelentkező, akarattól független izomösszehúzódások, a mozgásszabályozás zavara, hiperaktivitás (hiperkinézia);
* szívritmus megváltozása (az elektrokardiogram alapján);
* hasnyálmirigy-gyulladás;
* májelégtelenség, májgyulladás;
* a vesefunkció hirtelen kialakuló csökkenése;
* bőrkiütés, mely hólyagokat képezhet és kis céltábláknak látszik (központi sötét foltok, melyeket halványabb terület vesz körül, a pereme mentén sötét gyűrűvel (*eritéma multiforme*), kiterjedt bőrkiütés hólyagokkal és hámló bőrrel, főként a száj, az orr, a szemek és a nemi szervek körül (*Stevens–Johnson-szindróma*) és egy súlyosabb forma, mely a testfelület több mint 30%-án okoz bőrhámlást (*toxikus epidermális nekrolízis*).
* az izomszövet lebomlásának (rabdomiolízis) lehetséges tünetei, ami a szérum kreatinfoszfokináz-szint növekedésével jár együtt. Gyakorisága jelentősen magasabb a japán betegeknél, mint a nem japán betegeknél;
* sántítás vagy járási nehézség;
* a következő tünetek kombinációja: láz, izommerevség, ingadozó vérnyomás és szívritmus, zavartság, megváltozott tudatállapot (a *neuroleptikus malignus szindrómának* nevezett betegség tünetei lehetnek). Gyakorisága jelentősen magasabb a japán betegeknél, mint a nem japán betegeknél.

**Nagyon ritka** (10 000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

* ismétlődő, nem kívánt gondolatok vagy érzések, vagy késztetés megtenni valamit újra és újra (obszesszív-kompulzív zavar).

**Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

**5. Hogyan kell a Keppra-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékcsomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

**6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

**Mit tartalmaz a Keppra?**

A hatóanyaga az úgynevezett levetiracetám.

Egy Keppra 250 mg filmtabletta 250 mg levetiracetámot tartalmaz.

Egy Keppra 500 mg filmtabletta 500 mg levetiracetámot tartalmaz.

Egy Keppra 750 mg filmtabletta 750 mg levetiracetámot tartalmaz.

Egy Keppra 1000 mg filmtabletta 1000 mg levetiracetámot tartalmaz.

Egyéb összetevők:

*Tablettamag:* kroszkarmellóz-nátrium, makrogol 6000, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát.

*Filmbevonat:* poli(vinil-alkohol) – részlegesen hidrolizált, titán-dioxid (E171), makrogol 3350, talkum, színezőanyagok\*

\*Színezőanyagok:

Keppra 250 mg filmtabletta: indigókármin alumínium lakk (E132)

Keppra 500 mg filmtabletta: sárga vas-oxid (E172)

Keppra 750 mg filmtabletta: Sunset Yellow FCF alumíniumlakk (E110), vörös vas-oxid (E172)

**Milyen a Keppra külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Keppra 250 mg filmtabletták kék színűek,13 mm-esek, hosszúkás alakúak, bemetszéssel vannak ellátva, és egyik oldalukon „ucb” és „250” jelölés látható.

A tablettán lévő bemetszés csak a széttörés elősegítésére és a lenyelés megkönnyítésére szolgál, nem arra, hogy a készítményt egyenlő adagokra ossza.

A Keppra 500 mg filmtabletták sárga színűek, 16 mm-esek, hosszúkás alakúak, bemetszéssel vannak ellátva, és egyik oldalukon „ucb” és „500” jelölés látható.

A tablettán lévő bemetszés csak a széttörés elősegítésére és a lenyelés megkönnyítésére szolgál, nem arra, hogy a készítményt egyenlő adagokra ossza.

A Keppra 750 mg filmtabletták narancssárga színűek, 18 mm-esek, hosszúkás alakúak, bemetszéssel vannak ellátva, és egyik oldalukon „ucb” és „750” jelölés látható.

A tablettán lévő bemetszés csak a széttörés elősegítésére és a lenyelés megkönnyítésére szolgál, nem arra, hogy a készítményt egyenlő adagokra ossza.

A Keppra 1000 mg filmtabletták fehér színűek, 19 mm-esek, hosszúkás alakúak, bemetszéssel vannak ellátva, és egyik oldalukon „ucb” és „1000” jelölés látható.

A tablettán lévő bemetszés csak a széttörés elősegítésére és a lenyelés megkönnyítésére szolgál, nem arra, hogy a készítményt egyenlő adagokra ossza.

A Keppra tablettákat buborékcsomagolásba csomagolják, majd az alábbiakat tartalmazó kartondobozba helyezik:

* Keppra 250 mg filmtabletta: 20, 30, 50, 60, 100 × 1, 100 db filmtablettát, illetve

200 (2 × 100) db filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolást tartalmaz.

* Keppra 500 mg filmtabletta: 10, 20, 30, 50, 60, 100 × 1, 100, 120 db filmtablettát, illetve

200 (2 × 100) db filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolást tartalmaz.

* Keppra 750 mg filmtabletta: 20, 30, 50, 60, 80, 100 × 1, 100 db filmtablettát, illetve

200 (2 × 100) db filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolást tartalmaz.

* Keppra 1000 mg filmtabletta: 10, 20, 30, 50, 60, 100 × 1, 100 db filmtablettát, illetve

200 (2 × 100) db filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolást tartalmaz.

A 100 × 1 db tabletta csomagolása adagonként perforált, alumínium/PVC buborékcsomagolást tartalmaz. Az összes többi csomagolás standard alumínium/PVC buborékcsomagolást tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Brussels, Belgium.

**Gyártó**

UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l’Alleud, Belgium

Vagy Aesica Pharmaceuticals S.r.l., Via Praglia, 15, I-10044 Pianezza, Olaszország.

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  UCB Pharma SA/NV  Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00 | **Lietuva**  UAB Medfiles  Tel: +370 5 246 16 40 |
| **България**  Ю СИ БИ България ЕООД  Teл.: + 359 (0) 2 962 30 49 | **Luxembourg/Luxemburg**  UCB Pharma SA/NV  Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00 |
| **Česká republika**  UCB s.r.o.  Tel: + 420 221 773 411 | **Magyarország**  UCB Magyarország Kft.  Tel.: + 36-(1) 391 0060 |
| **Danmark**  UCB Nordic A/S  Tlf.: + 45 / 32 46 24 00 | **Malta**  Pharmasud Ltd.  Tel: + 356 / 21 37 64 36 |
| **Deutschland**  UCB Pharma GmbH  Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848 | **Nederland**  UCB Pharma B.V.  Tel: + 31 / (0)76-573 11 40 |
| **Eesti**  OÜ Medfiles  Tel: +372 730 5415 | **Norge**  UCB Nordic A/S  Tlf: + 45 / 32 46 24 00 |
| **Ελλάδα**  UCB Α.Ε.  Τηλ: + 30 / 2109974000 | **Österreich**  UCB Pharma GmbH  Tel: + 43 (0)1 291 80 00 |
| **España**  UCB Pharma, S.A.  Tel: + 34 / 91 570 34 44 | **Polska**  UCB Pharma Sp. z o.o.  Tel.: + 48 22 696 99 20 |
| **France**  UCB Pharma S.A.  Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35 | **Portugal**  UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda  Tel: + 351 / 21 302 5300 |
| **Hrvatska**  Medis Adria d.o.o.  Tel: +385 (0) 1 230 34 46 | **România**  UCB Pharma Romania S.R.L.  Tel: + 40 21 300 29 04 |
| **Ireland**  UCB (Pharma) Ireland Ltd.  Tel: + 353 / (0)1-46 37 395 | **Slovenija**  Medis, d.o.o.  Tel: + 386 1 589 69 00 |
| **Ísland**  UCB Nordic A/S  Sími: + 45 / 32 46 24 00 | **Slovenská republika**  UCB s.r.o., organizačná zložka  Tel: + 421 (0) 2 5920 2020 |
| **Italia**  UCB Pharma S.p.A.  Tel: + 39 / 02 300 791 | **Suomi/Finland**  UCB Pharma Oy Finland  Puh/Tel: +358 9 2514 4221 |
| **Κύπρος**  Lifepharma (Z.A.M.) Ltd  Τηλ: + 357 22 34 74 40 | **Sverige**  UCB Nordic A/S  Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00 |
| **Latvija**  Medfiles SIA  Tel: +371 67 370 250 |  |

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:** {ÉÉÉÉ. hónap}

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

**Betegtájékoztató: Információk a beteg számára**

**Keppra 100 mg/ml belsőleges oldat**

levetiracetám

**Mielőtt Ön vagy gyermeke elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

* Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.

További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

* Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
* Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

**A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Keppra és milyen betegségek esetén alkalmazható?

2. Tudnivalók a Keppra alkalmazása előtt

3. Hogyan kell alkalmazni a Keppra-t?

4. Lehetséges mellékhatások

5 Hogyan kell a Keppra-t tárolni?

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

**1. Milyen típusú gyógyszer a Keppra és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A levetiracetám egy úgynevezett antiepileptikum, (azaz epilepsziában fellépő görcsrohamok kezelésére szolgáló gyógyszer).

A Keppra:

* felnőtteknél és 16 éves kor feletti serdülőknél önmagában alkalmazható újonnan megállapított epilepsziában, az epilepszia bizonyos formájának kezelésére. Az epilepszia olyan betegség, amelyben a betegeknek ismétlődő görcsei (görcsrohamai) vannak. A levetiracetámot az epilepszia azon formájának kezelésére alkalmazzák, amelyben a görcsök kezdetben csak az agy egyik oldalát érintik, később azonban nagyobb területekre terjedhetnek ki az agy mindkét oldalán (másodlagos generalizációval vagy anélkül jelentkező parciális görcsrohamok). A levetiracetámot kezelőorvosa rendelte Önnek, a görcsrohamok számának csökkentése céljából.
* más epilepszia elleni gyógyszerek mellett alkalmazható az alábbiak kezelésére:
* generalizációval vagy anélkül jelentkező, úgynevezett parciális görcsrohamok felnőtteknél, serdülőknél, gyermekeknél és csecsemőknél 1 hónapos kortól;
* mioklónusos görcsrohamok (egy izom vagy egy izomcsoport rövid, sokkszerű rángásai) juvenilis mioklónusos epilepsziában szenvedő felnőtteknél és 12 éves kor feletti gyermekeknél és serdülőknél;
* elsődleges (primer) generalizált tónusos-klónusos görcsrohamok (nagyobb görcsrohamok, beleértve az eszméletvesztést is) ismeretlen okból fennálló (idiopátiás), generalizált epilepsziában (az epilepszia genetikai eredetűnek tartott típusában) szenvedő felnőtteknél és 12 éves kor feletti gyermekeknél és serdülőknél.

**2. Tudnivalók a Keppra alkalmazása előtt**

**Nem alkalmazható Önnél a Keppra**

* ha allergiás a levetiracetámra, pirrolidon-származékokra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

**Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Keppraalkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával

* ha vesebetegségben szenved, kövesse kezelőorvosa utasításait. Kezelőorvosa eldöntheti, szükséges‑e a gyógyszer adagjának módosítása.
* ha a gyermek növekedésének lassulását vagy váratlan, serdülésre utaló jelek kialakulását észleli, kérjük, forduljon kezelőorvosához.
* epilepszia elleni gyógyszerekkel, például Keppra-val kezelt betegeknél kis számban önkárosító és öngyilkossági gondolatok fordultak elő. Ha bármilyen, depressziós hangulatra utaló tünete és/vagy öngyilkossági gondolata jelentkezne, kérjük, forduljon kezelőorvosához.
* ha az Ön vagy családja kórtörténetében (az elektrokardiogrammon – EKG‑görbén – látható) szívritmuszavarok fordulnak elő, vagy ha olyan betegségben szenved és/vagy olyan kezelésben részesül, amely hajlamossá teszi szívritmuszavarok kialakulására vagy a sóháztartás egyensúlyának felborulására.

Mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha a következő mellékhatások bármelyike súlyossá válik vagy néhány napnál hosszabb ideig tart:

* Rendellenes gondolatok, ingerlékenység vagy a szokásosnál agresszívebb reakciók, vagy ha Ön vagy családja és barátai jelentős hangulatváltozást vagy viselkedésváltozásokat észlelnek.
* Az epilepszia súlyosbodása:

A rohamai ritkán súlyosbodhatnak vagy gyakrabban fordulhatnak elő, elsősorban a kezelés megkezdését vagy az adag növelését követő első hónapban.

A korai kezdetű epilepszia egy nagyon ritka formája (az SCN8A mutációival összefüggő epilepszia) esetén, amely többféle rohamot és képességkiesést okoz, előfordulhat, hogy a kezelés alatt a rohamok megmaradnak vagy súlyosbodnak.

Ha a Keppra alkalmazása közben ezen új tünetek bármelyikét tapasztalja, forduljon orvoshoz, amilyen gyorsan csak lehetséges.

**Gyermekek és serdülők**

* A Keppra önmagában (monoterápiában) történő alkalmazása nem ajánlott gyermekek és 16 évesnél fiatalabb serdülők kezelésére.

**Egyéb gyógyszerek és a Keppra**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ne vegyen be makrogolt (hashajtóként használt gyógyszer) a levetiracetám alkalmazása előtt egy órával és azt követően egy órán belül, mivel ez csökkentheti a hatását.

**Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. A levetiracetám terhesség alatt kizárólag akkor alkalmazható, ha alapos értékelést követően kezelőorvosa azt szükségesnek ítélte.

Ne hagyja abba a kezelést anélkül, hogy azt megbeszélné kezelőorvosával.

A fejlődési rendellenességek kockázata az Ön magzatánál nem zárható ki teljesen.

A Keppra-kezelés ideje alatt a szoptatás nem ajánlott.

**A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Keppra hátrányosan befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez, illetve gépek kezeléséhez szükséges képességeit, mivel a kezelés hatására álmosnak érezheti magát. Ez gyakrabban fordulhat elő a kezelés elején, valamint az adag emelése után. Önnek mindaddig nem szabad gépjárművet vezetnie, illetve gépeket kezelnie, amíg be nem bizonyosodik, hogy a kezelés nem befolyásolja az ilyen tevékenységek végzéséhez szükséges képességeit.

**A Keppra metil-parahidroxibenzoátot, propil-parahidroxibenzoátot és maltitot tartalmaz**

A Keppra belsőleges oldat metil-parahidroxi-benzoátot (E218) és propil-parahidroxi-benzoátot (E216) tartalmaz, amelyek (esetleg késleltetett) allergiás reakciókat okozhatnak.

A Keppra belsőleges oldat maltitot is tartamaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A Keppra nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz milliliterenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

**3. Hogyan kell alkalmazni a Keppra-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Keppra-t naponta kétszer kell szedni, egyszer reggel, egyszer pedig este, mindig ugyanabban az időben.

Annyi belsőleges oldatot vegyen be, amennyit kezelőorvosa előírt.

***Monoterápia (16 éves kortól)***

**Felnőttek (≥18 éves) és 16 éves kor feletti serdülők számára:**

Négy éveseknek és 4 évesnél idősebb gyermekeknek a csomagolásban található 10 ml‑es fecskendővel mérje ki az előírt adagot.

Az ajánlott adag: A Keppra‑t naponta kétszer, két egyenlő adagra osztva kell bevenni. Az egyszerre kimérendő adag 5 ml (500 mg) és 15 ml (1500 mg) között van.

Amikor először kezdi szedni a Keppra-t, orvosa **alacsonyabb adagot** ír fel Önnek az első 2 hétben, mielőtt a legalacsonyabb napi adagot felírná Önnek.

***Kiegészítő kezelés***

**Adagolás felnőtteknek és (12 és betöltött 18. életév közötti korú) gyermekek és serdülők:**

Négy éveseknek és 4 évesnél idősebbeknek a csomagolásban található 10 ml‑es fecskendővel mérje ki az előírt adagot.

Az ajánlott adag: A Keppra‑t naponta kétszer, két egyenlő adagra osztva kell bevenni. Az egyszerre kimérendő adag 5 ml (500 mg) és 15 ml (1500 mg) között változik.

**Adagolás 6 hónapos és annál idősebb gyermekeknek:**

Kezelőorvosa az életkornak, testtömegnek és az adagnak legmegfelelőbb Keppra gyógyszerformát írja elő.

**6 hónapos és 4 éves kor közötti** **gyermekeknek** a csomagolásban található **5 ml**‑es fecskendővel mérje ki az előírt adagot.

**4 évesnél idősebb gyermekeknek** a csomagolásban található **10 ml**‑es fecskendővel mérje ki az előírt adagot.

Az ajánlott adag: A Keppra‑t naponta kétszer, két egyenlő adagra osztva kell bevenni. Az egyszerre kimérendő adag 0,1 ml (10 mg) és 0,3 ml (30 mg)/ testtömeg-kilogramm között változik. (az adagolásra vonatkozó példaként lásd az alábbi táblázatot).

**Adagolás 6 hónapos és annál idősebb gyermekeknek**:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Testtömeg | Kezdő adag: naponta 2× 0,1 ml/ttkg | Maximális adag: naponta 2× 0,3 ml/ttkg |
| 6 kg | naponta 2× 0,6 ml | naponta 2× 1,8 ml |
| 8 kg | naponta 2× 0,8 ml | naponta 2× 2,4 ml |
| 10 kg | naponta 2× 1 ml | naponta 2× 3 ml |
| 15 kg | naponta 2× 1,5 ml | naponta 2× 4,5 ml |
| 20 kg | naponta 2× 2 ml | naponta 2× 6 ml |
| 25 kg | naponta 2× 2,5 ml | naponta 2× 7,5 ml |
| 50 kg felett | naponta 2× 5 ml | naponta 2× 15 ml |

**Adagolás csecsemőknél (1 hónapostól a 6 hónapos kor betöltéséig):**

**Csecsemőknek (1 hónapostól a 6 hónapos kor betöltéséig)** a csomagolásban található 1 ml‑es fecskendővel mérje ki az előírt adagot**.**

Az ajánlott adag: A Keppra‑t naponta kétszer, két egyenlő adagra osztva kell bevenni. Az egyszerre kimérendő adag a 0,07 ml (7 mg) és 0,21 ml (21 mg)/testtömeg-kilogramm között változik, (az adagolásra vonatkozó példaként lásd az alábbi táblázatot).

Adagolás csecsemőknél (1 hónapostól a 6 hónapos kor betöltéséig):

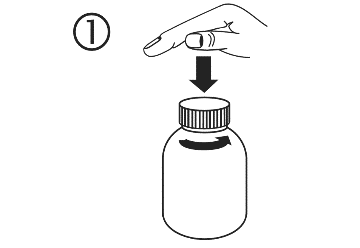
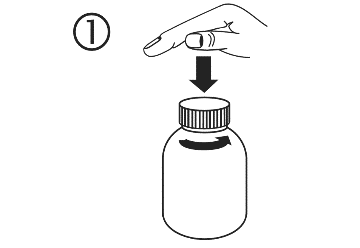
|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Testtömeg | Kezdő adag: naponta 2× 0,07 ml/ttkg | Maximális adag: naponta 2× 0,21 ml/ttkg |
| 4 kg | naponta 2× 0,3 ml | naponta 2× 0,85 ml |
| 5 kg | naponta 2× 0,35 ml | naponta 2× 1,05 ml |
| 6 kg | naponta 2× 0,45 ml | naponta 2× 1,25 ml |
| 7 kg | naponta 2× 0,5 ml | naponta 2× 1,5 ml |

**Az alkalmazás módja:**

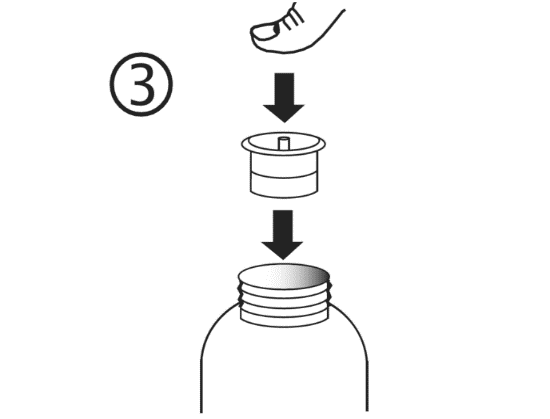
A megfelelő fecskendővel pontosan kimért Keppra oldatot fel lehet hígítani egy pohár vízben vagy cumisüvegben. A Keppra-t beveheti étkezés közben vagy attól függetlenül. A szájon át történő alkalmazást követően a levetiracetám keserű ízét érezheti.

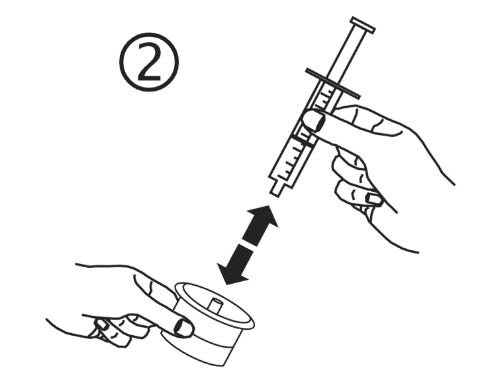
A fecskendő alkalmazására vonatkozó utasítások:

* Nyissa ki az üveget: nyomja le a kupakot, és csavarja el az óramutató járásával ellentétes irányba (1. ábra)

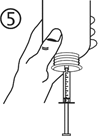


* Kövesse az alábbi lépéseket a Keppra első alkalmazása előtt:
  + Vegye le az adaptert a szájfecskendőről (2. ábra)
  + Helyezze az adaptert az üveg felső részébe (3. ábra). Győződjön meg arról, hogy megfelelően rögzült a helyén. Alkalmazás után nem kell levennie az adaptert.

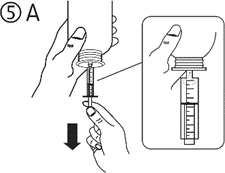
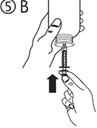
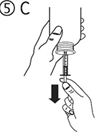




* Kövesse az alábbi lépéseket a Keppra minden egyes alkalmazásakor:
  + Helyezze bele a szájfecskendőt az adapter nyílásába (4. ábra).
  + Fordítsa az üveget fejjel lefelé (5. ábra).

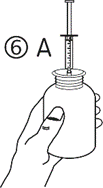
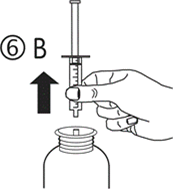


* + Tartsa egyik kezében a fejjel lefelé fordított üveget, és a másik kezével töltse meg a szájfecskendőt.
  + Húzza lefelé a dugattyút, hogy a szájfecskendőt megtöltse egy kis mennyiségű oldattal (5A ábra).
  + Ezt követően az esetleg bennmaradó buborékok eltávolítása érdekében nyomja felfelé a dugattyút (5B ábra).
  + Húzza le a dugattyút a szájfecskendőn addig a milliliterben (ml) feltüntetett adagjelzésig, amelyet kezelőorvosa felírt Önnek (5C ábra). Az első adagoláskor a dugattyú visszaemelkedhet a fecskendőtest felé. Ezért ügyeljen arra, hogy a dugattyú a helyén maradjon, ameddig a szájfecskendőt le nem választja az üvegről.



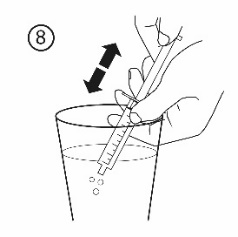
|  |
| --- |
|  |

* + Fordítsa vissza a palackot (6A ábra). Vegye le a fecskendőt az adapterről (6B ábra).



* + Az oldatot fecskendezze egy pohár vízbe vagy cumisüvegbe, a dugattyúnak a fecskendő aljáig történő lenyomásával (7. ábra).





* + Igya meg a beteg a pohár/cumisüveg teljes tartalmát.
  + Zárja le az üveget a csavaros műanyag kupakkal (az adaptert nem szükséges eltávolítania).
  + Tisztításkor a szájfecskendőt kizárólag hideg vízzel öblítse le. A dugattyút többször fel és le kell mozgatni, hogy felszívja és kiengedje a vizet anélkül, hogy a fecskendő két részét szétválasztaná (8. ábra).
  + Az üveget, a szájfecskendőt és a betegtájékoztatót tartsa a dobozában.

**A kezelés időtartama:**

* A Keppra alkalmazása hosszú távú kezelést jelent. Mindaddig folytatnia kell a Keppra-kezelést, ameddig kezelőorvosa ezt előírja Önnek.
* Ne hagyja abba a kezelést anélkül, hogy kezelőorvosa ezt tanácsolná Önnek, mivel ez súlyosbíthatja görcsrohamait.

**Ha az előírtnál több Keppra-t vett be**

A Keppra túladagolásának lehetséges mellékhatásai az álmosság, izgatottság, agresszivitás, csökkent éberségi szint, nehézlégzés és kóma.

Keresse fel kezelőorvosát, ha az előírtnál több Keppra-t vett be. Kezelőorvosa a túladagolás elleni lehető legjobb kezelési módot fogja alkalmazni Önnél.

**Ha elfelejtette bevenni a Keppra-t**

Keresse fel kezelőorvosát, ha elfelejtett bevenni egy vagy több adagot.

Ne vegyen be kétszeres adagot az elfelejtett adag pótlására.

**Ha idő előtt abbahagyja a Keppra szedését**

A kezelés abbahagyása esetén a Keppra adagját is fokozatosan kell csökkenteni, a rohamok gyakoribbá válásának elkerülése érdekében. Amennyiben kezelőorvosa úgy dönt, hogy Önnek abba kell hagynia a Keppra-kezelést, tájékoztatni fogja Önt a Keppra adagjának fokozatos csökkentéséről.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg

kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

**4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát, amennyiben a következőket tapasztalja:**

* gyengeség, kábultság vagy szédülés vagy légzési nehézsége van, mivel ezek súlyos allergiás (anafilaxiás) reakció tünetei lehetnek
* az arc, az ajkak, a nyelv és a torok duzzanata (Quincke-ödéma)
* influenzaszerű tünetek és kiütés az arcon, amelyet magas lázzal járó kiterjedt bőrkiütés, a vérvizsgálatok során kimutatható emelkedett májenzimszintek és az egyik fehérvérsejttípus számának emelkedése (eozinofilia), nyirokcsomó-megnagyobbodás és egyéb szervek érintettsége követ (eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció [DRESS szindróma])
* olyan tünetek, mint például a vizelet mennyiségének csökkenése, fáradtság, hányinger, hányás, zavartság és a lábszár, a boka vagy a láb duzzanata, mivel ezek a vesefunkció hirtelen kialakuló csökkenésének tünetei lehetnek
* bőrkiütés, amely hólyag lehet és kis céltáblára hasonlít (közepén sötét folt, melyet halványabb terület vesz körül, a pereme mentén sötét gyűrűvel) (*eritéma multiforme*)
* kiterjedt bőrkiütés hólyagokkal és hámló bőrrel, főként a száj, az orr, a szemek és a nemi szervek körül (*Stevens–Johnson-szindróma*)
* a kiütés egy súlyosabb formája, amely a testfelület több mint 30%‑án okoz bőrhámlást (*toxikus epidermális nekrolízis*).
* súlyos mentális változások jelei vagy ha valaki a környezetében zavartság, aluszékonyság (álmosság), emlékezetkiesés (amnézia), memóriazavar (feledékenység), szokatlan viselkedés tüneteit vagy más idegrendszeri tüneteket észlel Önnél, beleértve az akaratlan vagy irányíthatatlan mozgást is. Ezek agykárosodás (enkefalopátia) tünetei lehetnek.

A leggyakrabban jelentett mellékhatások az orr-garatgyulladás, az aluszékonyság (szomnolencia), a fejfájás, a fáradtság és a szédülés voltak. A kezelés elején vagy az adagok emelésekor az álmosság, a kimerültség és a szédülés mellékhatás gyakrabban jelentkezhet. Ezeknek a tüneteknek azonban az idő múlásával enyhülniük kell.

**Nagyon gyakori** (10-ből több mint 1 beteget érinthet)**:**

* orr- garatgyulladás;
* aluszékonyság (szomnolencia), fejfájás.

**Gyakori** (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)**:**

* étvágytalanság (anorexia);
* depresszió, ellenséges vagy agresszív viselkedés, szorongás, álmatlanság, idegesség vagy ingerlékenység;
* görcsök, egyensúlyzavar, szédülés, letargia (energia és lelkesedés hiánya), akaratlan remegés (tremor);
* forgó jellegű szédülés (vertigó);
* köhögés;
* hasi fájdalom, hasmenés, emésztési zavar, hányás, hányinger;
* bőrkiütés;
* gyengeség (aszténia)/fáradtság.

**Nem gyakori** (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)**:**

* a vérlemezkék számának csökkenése, a fehérvérsejtek számának csökkenése;
* testtömegcsökkenés, testtömeg-növekedés;
* öngyilkossági kísérlet és öngyilkossági gondolatok, mentális zavar, szokatlan viselkedés, hallucináció, düh, zavartság, pánikroham, érzelmi labilitás/hangulatváltozások, izgatottság;
* emlékezetkiesés (amnézia), memóriazavar (feledékenység), koordinációs zavar/a mozgások ügyetlenebbé válása (ataxia), fonákérzés (bizsergő érzés, paresztézia), figyelemzavar;
* kettőslátás (diplopia), homályos látás;
* a májfunkciós vizsgálatok emelkedett/kóros értékei;
* hajhullás, ekcéma, viszketés;
* izomgyengeség, izomfájdalom (mialgia);
* sérülés

**Ritka** (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)**:**

* fertőzés;
* valamennyi vérsejttípus számának csökkenése;
* súlyos allergiás reakciók (DRESS, anafilaxiás reakció [súlyos és jelentős allergiás reakció], Quincke-ödéma [az arc, az ajkak, a nyelv és a torok duzzanata]);
* a vér nátriumszintjének csökkenése;
* öngyilkosság, személyiségzavarok (viselkedési problémák), gondolkodási zavarok (lassú gondolkodás, koncentrációs zavar);
* a tudatállapot hirtelen romlása (delirium);
* agykárosodás (enkefalopátia) (lásd a „Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát…” című részt a tünetek részletes leírásáért);
* a rohamok súlyosbodhatnak vagy gyakrabban fordulhatnak elő;
* a fej, a törzs és a végtagok területén jelentkező, akarattól független izomösszehúzódások, a mozgásszabályozás zavara, hiperaktivitás (hiperkinézia);
* szívritmus megváltozása (az elektrokardiogram alapján);
* hasnyálmirigy-gyulladás;
* májelégtelenség, májgyulladás;
* a vesefunkció hirtelen kialakuló csökkenése;
* bőrkiütés, mely hólyagokat képezhet és kis céltábláknak látszik (központi sötét foltok, melyeket halványabb terület vesz körül, a pereme mentén sötét gyűrűvel (*eritéma multiforme*), kiterjedt bőrkiütés hólyagokkal és hámló bőrrel, főként a száj, az orr, a szemek és a nemi szervek körül (*Stevens–Johnson-szindróma*) és egy súlyosabb forma, mely a testfelület több mint 30%-án okoz bőrhámlást (*toxikus epidermális nekrolízis*).
* az izomszövet lebomlásának (rabdomiolízis) lehetséges tünetei, ami a szérum kreatinfoszfokináz-szint növekedésével jár együtt. Gyakorisága jelentősen magasabb a japán betegeknél, mint a nem japán betegeknél;
* sántítás vagy járási nehézség;
* a következő tünetek kombinációja: láz, izommerevség, ingadozó vérnyomás és szívritmus, zavartság, megváltozott tudatállapot (a *neuroleptikus malignus szindrómának* nevezett betegség tünetei lehetnek). Gyakorisága jelentősen magasabb a japán betegeknél, mint a nem japán betegeknél.

**Nagyon ritka** (10 000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

* ismétlődő, nem kívánt gondolatok vagy érzések, vagy késztetés megtenni valamit újra és újra (obszesszív-kompulzív zavar).

**Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

**5. Hogyan kell a Keppra-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a palackon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A készítményt csak a palack felnyitását követő 7 hónapig lehet használni.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti palackban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

**6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

**Mit tartalmaz a Keppra?**

A hatóanyaga az úgynevezett levetiracetám. Milliliterenként 100 mg levetiracetámot tartalmaz.

Egyéb összetevők: trinátrium-citrát, citromsav-monohidrát, metil-parahidroxibenzoát (E218), propil-parahidroxibenzoát (E216), ammónium-glicirrizát, glicerin (E422), folyékony maltit (E965), kálium-aceszulfám (E950), szőlő aroma, tisztított víz.

**Milyen a Keppra külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Keppra 100 mg/ml belsőleges oldat: tiszta folyadék.

A Keppra 300 ml-es üvegpalackja (4 éves, illetve ennél idősebb gyermekek, serdülők, valamint felnőttek számára) dobozba van csomagolva, egy 10 ml-es, (0,25 ml-enkénti beosztással ellátott) szájfecskendővel, valamint a fecskendőhöz való adapterrel együtt.

A Keppra 150 ml-es üvegpalackja (csecsemők és 6 hónapos, illetve ennél idősebb és 4 évesnél fiatalabb gyermekek számára) dobozba van csomagolva, egy 5 ml-es, (0,3 ml és 5 ml között 0,1 ml-enkénti beosztással ellátott, illetve 0,25 ml és 5 ml között 0,25 ml-enkénti beosztással ellátott) szájfecskendővel, valamint a fecskendőhöz való adapterrel együtt.

A Keppra 150 ml-es üvegpalackja (1 hónapos, illetve ennél idősebb és 6 hónaposnál fiatalabb csecsemők számára) dobozba van csomagolva, egy 1 ml-es, (0,05 ml-enkénti beosztással ellátott) szájfecskendővel, valamint a fecskendőhöz való adapterrel együtt.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Brussels, Belgium.

**Gyártó**

NextPharma SAS, 17, Route de Meulan, F-78520 Limay, Franciaország.

vagy UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l’Alleud, Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  UCB Pharma SA/NV  Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00 | **Lietuva**  UAB Medfiles  Tel: +370 5 246 16 40 |
| **България**  Ю СИ БИ България ЕООД  Teл.: + 359 (0) 2 962 30 49 | **Luxembourg/Luxemburg**  UCB Pharma SA/NV  Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00 |
| **Česká republika**  UCB s.r.o.  Tel: + 420 221 773 411 | **Magyarország**  UCB Magyarország Kft.  Tel.: + 36-(1) 391 0060 |
| **Danmark**  UCB Nordic A/S  Tlf.: + 45 / 32 46 24 00 | **Malta**  Pharmasud Ltd.  Tel: + 356 / 21 37 64 36 |
| **Deutschland**  UCB Pharma GmbH  Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848 | **Nederland**  UCB Pharma B.V.  Tel: + 31 / (0)76-573 11 40 |
| **Eesti**  OÜ Medfiles  Tel: +372 730 5415 | **Norge**  UCB Nordic A/S  Tlf: + 45 / 32 46 24 00 |
| **Ελλάδα**  UCB Α.Ε.  Τηλ: + 30 / 2109974000 | **Österreich**  UCB Pharma GmbH  Tel: + 43 (0)1 291 80 00 |
| **España**  UCB Pharma, S.A.  Tel: + 34 / 91 570 34 44 | **Polska**  UCB Pharma Sp. z o.o.  Tel.: + 48 22 696 99 20 |
| **France**  UCB Pharma S.A.  Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35 | **Portugal**  UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda  Tel: + 351 / 21 302 5300 |
| **Hrvatska**  Medis Adria d.o.o.  Tel: +385 (0) 1 230 34 46 | **România**  UCB Pharma Romania S.R.L.  Tel: + 40 21 300 29 04 |
| **Ireland**  UCB (Pharma) Ireland Ltd.  Tel: + 353 / (0)1-46 37 395 | **Slovenija**  Medis, d.o.o.  Tel: + 386 1 589 69 00 |
| **Ísland**  UCB Nordic A/S  Sími: + 45 / 32 46 24 00 | **Slovenská republika**  UCB s.r.o., organizačná zložka  Tel: + 421 (0) 2 5920 2020 |
| **Italia**  UCB Pharma S.p.A.  Tel: + 39 / 02 300 791 | **Suomi/Finland**  UCB Pharma Oy Finland  Puh/Tel: +358 9 2514 4221 |
| **Κύπρος**  Lifepharma (Z.A.M.) Ltd  Τηλ: + 357 22 34 74 40 | **Sverige**  UCB Nordic A/S  Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00 |
| **Latvija**  Medfiles SIA  Tel: +371 67 370 250 |  |

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:** ÉÉÉÉ.hónap

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

**Betegtájékoztató: Információk a beteg számára**

**Keppra 100 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz**

levetiracetám

**Mielőtt Ön vagy gyermeke elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

* Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.

További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

* Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
* Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

**A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Keppra és milyen betegségek esetén alkalmazható?

2. Tudnivalók a Keppra alkalmazása előtt

3. Hogyan kell alkalmazni a Keppra-t?

4. Lehetséges mellékhatások

5 Hogyan kell a Keppra-t tárolni?

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

**1. Milyen típusú gyógyszer a Keppra és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A levetiracetám egy úgynevezett antiepileptikum (azaz epilepsziában fellépő görcsrohamok kezelésére szolgáló gyógyszer).

A Keppra:

* felnőtteknél és 16 éves kor feletti serdülőknél önmagában alkalmazható újonnan megállapított epilepsziában, az epilepszia bizonyos formájának kezelésére. Az epilepszia olyan betegség, amelyben a betegeknek ismétlődő görcsei (görcsrohamai) vannak. A levetiracetámot az epilepszia azon formájának kezelésére alkalmazzák, amelyben a görcsök kezdetben csak az agy egyik oldalát érintik, később azonban nagyobb területekre terjedhetnek ki az agy mindkét oldalán (másodlagos generalizációval vagy anélkül jelentkező parciális görcsrohamok). A levetiracetámot kezelőorvosa rendelte Önnek, a görcsrohamok számának csökkentése céljából.
* más epilepszia elleni gyógyszerek mellett alkalmazható az alábbiak kezelésére:
* generalizációval vagy anélkül jelentkező, úgynevezett parciális görcsrohamok felnőtteknél, serdülőknél, gyermekeknél 4 éves kortól;
* mioklónusos görcsrohamok (egy izom vagy egy izomcsoport rövid, sokkszerű rángásai) juvenilis mioklónusos epilepsziában szenvedő felnőtteknél és 12 éves kor feletti gyermekeknél és serdülőknél;
* elsődleges (primer) generalizált tónusos-klónusos görcsrohamok (nagyobb görcsrohamok, beleértve az eszméletvesztést is) ismeretlen okból fennálló (idiopátiás), generalizált epilepsziában (az epilepszia genetikai eredetűnek tartott típusában) szenvedő felnőtteknél és 12 éves kor feletti gyermekeknél és serdülőknél.

A Keppra koncentrátum oldatos infúzióhoz alternatív készítmény olyan betegek számára, akiknél a szájon át történő alkalmazás átmenetileg nem lehetséges.

**2. Tudnivalók a Keppra alkalmazása előtt**

**Nem alkalmazható Önnél a Keppra**

* ha allergiás a levetiracetámra, pirrolidon-származékokra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

**Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Keppraalkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával

* ha vesebetegségben szenved, kövesse orvosa utasításait. Kezelőorvosa eldöntheti, szükséges‑e a gyógyszer adagjának módosítása.
* ha a gyermek növekedésének lassulását vagy váratlan, serdülésre utaló jelek kialakulását észleli, kérjük, forduljon kezelőorvosához.
* epilepszia elleni gyógyszerekkel, például Keppra-val kezelt betegeknél kis számban önkárosító és öngyilkossági gondolatok fordultak elő. Ha bármilyen, depressziós hangulatra utaló tünete és/vagy öngyilkossági gondolata jelentkezne, kérjük, forduljon kezelőorvosához.
* ha az Ön vagy családja kórtörténetében (az elektrokardiogrammon – EKG – görbén látható) szívritmuszavarok fordulnak elő, vagy ha olyan betegségben szenved és/vagy olyan kezelésben részesül, amely hajlamossá teszi szívritmuszavarok kialakulására vagy a sóháztartás egyensúlyának felborulására.

Mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha a következő mellékhatások bármelyike súlyossá válik vagy néhány napnál hosszabb ideig tart:

* Rendellenes gondolatok, ingerlékenység vagy a szokásosnál agresszívebb reakciók, vagy ha Ön vagy családja és barátai jelentős hangulatváltozást vagy viselkedésváltozásokat észlelnek.
* Az epilepszia súlyosbodása:

A rohamai ritkán súlyosbodhatnak vagy gyakrabban fordulhatnak elő, elsősorban a kezelés megkezdését vagy az adag növelését követő első hónapban.

A korai kezdetű epilepszia egy nagyon ritka formája (az SCN8A mutációival összefüggő epilepszia) esetén, amely többféle rohamot és képességkiesést okoz, előfordulhat, hogy a kezelés alatt a rohamok megmaradnak vagy súlyosbodnak.

Ha a Keppra alkalmazása közben ezen új tünetek bármelyikét tapasztalja, forduljon orvoshoz, amilyen gyorsan csak lehetséges.

**Gyermekek és serdülők**

* A Keppra önmagában (monoterápiában) történő alkalmazása nem ajánlott gyermekek és 16 évesnél fiatalabb serdülők kezelésére.

**Egyéb gyógyszerek és a Keppra**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ne vegyen be makrogolt (hashajtóként használt gyógyszer) a levetiracetám alkalmazása előtt egy órával és azt követően egy órán belül, mivel ez csökkentheti a hatását.

**Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. A levetiracetám terhesség alatt kizárólag akkor alkalmazható, ha alapos értékelést követően kezelőorvosa azt szükségesnek ítélte.

Ne hagyja abba a kezelést anélkül, hogy azt megbeszélné kezelőorvosával.

A fejlődési rendellenességek kockázata az Ön magzatánál nem zárható ki teljesen.

A Keppra-kezelés ideje alatt a szoptatás nem ajánlott.

**A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Keppra hátrányosan befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez, illetve gépek kezeléséhez szükséges képességeit, mivel a kezelés hatására álmosnak érezheti magát. Ez gyakrabban fordulhat elő a kezelés elején, valamint az adag emelése után. Önnek mindaddig nem szabad gépjárművet vezetnie, illetve gépeket kezelnie, amíg be nem bizonyosodik, hogy a kezelés nem befolyásolja az ilyen tevékenységek végzéséhez szükséges képességeit.

**A Keppra nátriumot tartalmaz**

A Keppra koncentrátum egyetlen, maximális adagja 2,5 mmol (azaz 57 mg) nátriumot tartalmaz (0,8 mmol [azaz 19 mg] nátriumot injekciós üvegenként), ami megfelel az ajánlott, táplálékkal bevitt maximális napi nátriummennyiség 2,8%-ának felnőtteknél. Ezt a csökkentett nátriumtartalmú étrenden lévő betegeknek figyelembe kell venniük.

**3. Hogyan kell alkalmazni a Keppra-t?**

A Keppra-t vénába adott intravénás infúzió formájában egy orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnek.

A Keppra-t naponta kétszer kell beadni, egyszer reggel, egyszer este, lehetőleg ugyanabban az időben.

Az intravénás készítmény a szájon át történő alkalmazás alternatíváját nyújtja az Ön számára. Bármikor, adagmódosítás nélkül át lehet állni filmtablettáról belsőleges oldatra vagy intravénás gyógyszerformára, illetve fordítva. Az Ön teljes napi adagja és az adagolás gyakorisága változatlan marad.

***Kiegészítő kezelés, valamint (16 éves kortól) önmagában történő alkalmazás (monoterápia)***

**Felnőttek (≥18 éves) és 50 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű (12 és betöltött 18. életév közötti korú) gyermekek és serdülők számára:**

Az ajánlott adag: naponta 1000 mg és 3000 mg között van.

Amikor először kezdi kapni a Keppra-t, kezelőorvosa egy **alacsonyabb adagot** ír elő az első 2 hétben, mielőtt a legalacsonyabb napi adagot felírná Önnek.

**Adagok (4 és betöltött 12 életév közötti korú) gyermekek és 50 kg-nál kisebb testtömegű (12 és betöltött 18. életév közötti korú) gyermekek és serdülők számára:**

Az ajánlott adag: naponta 20 mg/testtömegkilogramm és 60 mg/testtömegkilogramm között van.

**Az alkalmazás módja:**

A Keppra-t intravénásan alkalmazzák.

Az ajánlott adagot legalább 100 ml-nyi megfelelő (kompatibilis) oldószerrel hígítani kell, és 15 perces infúzióban adják be Önnek.

Orvosok és egészségügyi szakemberek számára a Keppra megfelelő alkalmazására vonatkozó részletesebb utasítás a 6. pontban található.

**A kezelés időtartama:**

* Jelenleg még nincsenek tapasztalatok az intravénás levetiracetám 4 napnál hosszabb ideig történő alkalmazásával kapcsolatban.

**Ha idő előtt abbahagyja a Keppra alkalmazását**

A kezelés abbahagyása esetén, hasonlóan más antiepilepsziás gyógyszerekhez, a Keppra adagját is fokozatosan kell csökkenteni, a rohamok gyakoribbá válásának elkerülése érdekében. Amennyiben kezelőorvosa úgy dönt, hogy Önnek abba kell hagynia a Keppra kezelést, tájékoztatni fogja Önt a Keppra adagjának fokozatos csökkentéséről.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg

kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

**4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát, amennyiben a következőket tapasztalja:**

* gyengeség, kábultság vagy szédülés vagy légzési nehézsége van, mivel ezek súlyos allergiás (anafilaxiás) reakció tünetei lehetnek
* az arc, az ajkak, a nyelv és a torok duzzanata (Quincke-ödéma)
* influenzaszerű tünetek és kiütés az arcon, amelyet magas lázzal járó kiterjedt bőrkiütés, a vérvizsgálatok során kimutatható emelkedett májenzimszintek és az egyik fehérvérsejttípus számának emelkedése (eozinofilia), nyirokcsomó-megnagyobbodás és egyéb szervek érintettsége követ (eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció [DRESS szindróma])
* olyan tünetek, mint például a vizelet mennyiségének csökkenése, fáradtság, hányinger, hányás, zavartság és a lábszár, a boka vagy a láb duzzanata, mivel ezek a vesefunkció hirtelen kialakuló csökkenésének tünetei lehetnek
* bőrkiütés, amely hólyag lehet és kis céltáblára hasonlít (közepén sötét folt, melyet halványabb terület vesz körül, a pereme mentén sötét gyűrűvel) (*eritéma multiforme*)
* kiterjedt bőrkiütés hólyagokkal és hámló bőrrel, főként a száj, az orr, a szemek és a nemi szervek körül (*Stevens–Johnson-szindróma*)
* a kiütés egy súlyosabb formája, amely a testfelület több mint 30%‑án okoz bőrhámlást (*toxikus epidermális nekrolízis*).
* súlyos mentális változások jelei vagy ha valaki a környezetében zavartság, aluszékonyság (álmosság), emlékezetkiesés (amnézia), memóriazavar (feledékenység), szokatlan viselkedés tüneteit vagy más idegrendszeri tüneteket észlel Önnél, beleértve az akaratlan vagy irányíthatatlan mozgást is. Ezek agykárosodás (enkefalopátia) tünetei lehetnek.

A leggyakrabban jelentett mellékhatások az orr-garatgyulladás, az aluszékonyság (szomnolencia), a fejfájás, a fáradtság és a szédülés voltak. A kezelés elején vagy az adagok emelésekor az álmosság, a kimerültség és a szédülés mellékhatás gyakrabban jelentkezhet. Ezeknek a tüneteknek azonban az idő múlásával enyhülniük kell.

**Nagyon gyakori** (10-ből több mint 1 beteget érinthet)**:**

* orr- garatgyulladás;
* aluszékonyság (szomnolencia), fejfájás.

**Gyakori** (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)**:**

* étvágytalanság (anorexia);
* depresszió, ellenséges vagy agresszív viselkedés, szorongás, álmatlanság, idegesség vagy ingerlékenység;
* görcsök, egyensúlyzavar, szédülés, letargia (energia és lelkesedés hiánya), akaratlan remegés (tremor);
* forgó jellegű szédülés (vertigó);
* köhögés;
* hasi fájdalom, hasmenés, emésztési zavar, hányás, hányinger;
* bőrkiütés;
* gyengeség (aszténia)/fáradtság.

**Nem gyakori** (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)**:**

* a vérlemezkék számának csökkenése, a fehérvérsejtek számának csökkenése;
* testtömegcsökkenés, testtömeg-növekedés;
* öngyilkossági kísérlet és öngyilkossági gondolatok, mentális zavar, szokatlan viselkedés, hallucináció, düh, zavartság, pánikroham, érzelmi labilitás/hangulatváltozások, izgatottság;
* emlékezetkiesés (amnézia), memóriazavar (feledékenység), koordinációs zavar/a mozgások ügyetlenebbé válása (ataxia), fonákérzés (bizsergő érzés, paresztézia), figyelemzavar;
* kettőslátás (diplopia), homályos látás;
* a májfunkciós vizsgálatok emelkedett/kóros értékei;
* hajhullás, ekcéma, viszketés;
* izomgyengeség, izomfájdalom (mialgia)
* sérülés.

**Ritka** (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)**:**

* fertőzés;
* valamennyi vérsejttípus számának csökkenése;
* súlyos allergiás reakciók (DRESS, anafilaxiás reakció [súlyos és fontos allergiás reakció], Quincke-ödéma [az arc, az ajkak, a nyelv és a torok duzzanata]);
* a vér nátriumszintjének csökkenése;
* öngyilkosság, személyiségzavarok (viselkedési problémák), gondolkodási zavarok (lassú gondolkodás, koncentrációs zavar);
* a tudatállapot hirtelen romlása (delirium);
* agykárosodás (enkefalopátia) (lásd a „Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát…” című részt a tünetek részletes leírásáért);
* a rohamok súlyosbodhatnak vagy gyakrabban fordulhatnak elő;
* a fej, a törzs és a végtagok területén jelentkező, akarattól független izomösszehúzódások, a mozgásszabályozás zavara, hiperaktivitás (hiperkinézia);
* szívritmus megváltozása (az elektrokardiogram alapján);
* hasnyálmirigy-gyulladás;
* májelégtelenség, májgyulladás;
* a vesefunkció hirtelen kialakuló csökkenése;
* bőrkiütés, mely hólyagokat képezhet és kis céltábláknak látszik (központi sötét foltok, melyeket halványabb terület vesz körül, a pereme mentén sötét gyűrűvel (*eritéma multiforme*), kiterjedt bőrkiütés hólyagokkal és hámló bőrrel, főként a száj, az orr, a szemek és a nemi szervek körül (*Stevens–Johnson-szindróma*) és egy súlyosabb forma, mely a testfelület több mint 30%-án okoz bőrhámlást (*toxikus epidermális nekrolízis*).
* az izomszövet lebomlásának (rabdomiolízis) lehetséges tünetei, ami a szérum kreatin-foszfokináz-szint növekedésével jár együtt. Gyakorisága jelentősen magasabb a japán betegeknél, mint a nem japán betegeknél;
* sántítás vagy járási nehézség;
* a következő tünetek kombinációja: láz, izommerevség, ingadozó vérnyomás és szívritmus, zavartság, megváltozott tudatállapot (a *neuroleptikus malignus szindrómának* nevezett betegség tünetei lehetnek). Gyakorisága jelentősen magasabb a japán betegeknél, mint a nem japán betegeknél.

**Nagyon ritka** (10 000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

* ismétlődő, nem kívánt gondolatok vagy érzések, vagy késztetés megtenni valamit újra és újra (obszesszív-kompulzív zavar).

**Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

**5. Hogyan kell a Keppra-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üvegen és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

**6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

**Mit tartalmaz a Keppra?**

A hatóanyaga az úgynevezett levetiracetám. Az oldat 100 mg levetiracetámot tartalmaz milliliterenként.

Egyéb összetevők: nátrium-acetát, tömény ecetsav, nátrium-klorid, injekcióhoz való víz.

**Milyen a Keppra külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Keppra koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum) tiszta, színtelen folyadék.

A Keppra koncentrátum oldatos infúzióhoz 5 ml-es injekciós üvege 10 db injekciós üveget tartalmazó dobozba van csomagolva.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Brussels, Belgium.

**Gyártó**

UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l’Alleud, Belgium

vagy Aesica Pharmaceuticals S.r.l., Via Praglia, 15, I-10044 Pianezza, Olaszország.

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  UCB Pharma SA/NV  Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00 | **Lietuva**  UAB Medfiles  Tel: +370 5 246 16 40 |
| **България**  Ю СИ БИ България ЕООД  Teл.: + 359 (0) 2 962 30 49 | **Luxembourg/Luxemburg**  UCB Pharma SA/NV  Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00 |
| **Česká republika**  UCB s.r.o.  Tel: + 420 221 773 411 | **Magyarország**  UCB Magyarország Kft.  Tel.: + 36-(1) 391 0060 |
| **Danmark**  UCB Nordic A/S  Tlf.: + 45 / 32 46 24 00 | **Malta**  Pharmasud Ltd.  Tel: + 356 / 21 37 64 36 |
| **Deutschland**  UCB Pharma GmbH  Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848 | **Nederland**  UCB Pharma B.V.  Tel: + 31 / (0)76-573 11 40 |
| **Eesti**  OÜ Medfiles  Tel: +372 730 5415 | **Norge**  UCB Nordic A/S  Tlf: + 45 / 32 46 24 00 |
| **Ελλάδα**  UCB Α.Ε.  Τηλ: + 30 / 2109974000 | **Österreich**  UCB Pharma GmbH  Tel: + 43 (0)1 291 80 00 |
| **España**  UCB Pharma, S.A.  Tel: + 34 / 91 570 34 44 | **Polska**  UCB Pharma Sp. z o.o.  Tel.: + 48 22 696 99 20 |
| **France**  UCB Pharma S.A.  Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35 | **Portugal**  UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda  Tel: + 351 / 21 302 5300 |
| **Hrvatska**  Medis Adria d.o.o.  Tel: +385 (0) 1 230 34 46 | **România**  UCB Pharma Romania S.R.L.  Tel: + 40 21 300 29 04 |
| **Ireland**  UCB (Pharma) Ireland Ltd.  Tel: + 353 / (0)1-46 37 395 | **Slovenija**  Medis, d.o.o.  Tel: + 386 1 589 69 00 |
| **Ísland**  UCB Nordic A/S  Sími: + 45 / 32 46 24 00 | **Slovenská republika**  UCB s.r.o., organizačná zložka  Tel: + 421 (0) 2 5920 2020 |
| **Italia**  UCB Pharma S.p.A.  Tel: + 39 / 02 300 791 | **Suomi/Finland**  UCB Pharma Oy Finland  Puh/Tel: +358 9 2514 4221 |
| **Κύπρος**  Lifepharma (Z.A.M.) Ltd  Τηλ: + 357 22 34 74 40 | **Sverige**  UCB Nordic A/S  Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00 |
| **Latvija**  Medfiles SIA  Tel: +371 67 370 250 |  |

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:** ÉÉÉÉ.hónap

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Az alábbi információ kizárólag a szakszemélyzetnek szól.**

A Keppra megfelelő alkalmazására vonatkozó utasítás a 3. pontban található.

Egy injekciós üveg Keppra koncentrátum 500 mg levetiracetámot tartalmaz (5 ml 100 mg/ml-es koncentrátum). A napi két részre elosztott 500 mg-os, 1000 mg-os, 2000 mg-os, illetve 3000 mg-os teljes napi dózis eléréséhez szükséges Keppra koncentrátum ajánlott elkészítését és alkalmazását lásd az 1. Táblázatban.

1. Táblázat. A Keppra koncentrátum elkészítése és alkalmazása

| **Dózis** | **Felhasználandó térfogat** | **Oldószer**  **térfogata** | **Infúzió**  **időtartama** | **Az alkalmazás**  **gyakorisága** | **Napi**  **összdózis** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 250 mg | 2,5 ml (egy 5 ml-es injekciós üveg fele) | 100 ml | 15 perc | Naponta kétszer | 500 mg/nap |
| 500 mg | 5 ml (egy 5 ml-es injekciós üveg) | 100 ml | 15 perc | Naponta kétszer | 1000 mg/nap |
| 1000 mg | 10 ml (két 5 ml-es  injekciós üveg) | 100 ml | 15 perc | Naponta kétszer | 2000 mg/nap |
| 1500 mg | 15 ml (három 5 ml-es  injekciós üveg) | 100 ml | 15 perc | Naponta kétszer | 3000 mg/nap |

Ez a gyógyszer kizárólag egyszeri alkalmazásra való, a fel nem használt oldatot minden esetben meg kell semmisíteni.

Alkalmazás közbeni eltarthatóság: mikrobiológiai szempontból a készítményt hígítás után azonnal fel kell használni. Amennyiben a felhasználás nem azonnal történik, az alkalmazás közbeni eltarthatóság és a felhasználás előtti tárolási körülmények tekintetében a felhasználót terheli a felelősség, és ez az idő általában nem lehet hosszabb 24 óránál 2 – 8o C közötti hőmérsékleten, kivéve, ha a hígítást ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között végezték.

A Keppra koncentrátum fizikai szempontból kompatibilitása és kémiai stabilitása az alábbi oldószerekkel összekeverve, PVC zsákban, 15 °C–25 °C-on, ellenőrzött szobahőmérsékleten tárolva legalább 24 órán át igazolt:

Oldószerek:

* 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció
* Ringer-laktát oldatos injekció
* 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz oldatos injekció