

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Keppra 250 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 250 mg levetiracetam.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Blå, 13 mm, avlang, med delestrek og preget med koden "ucb" og "250" på den ene siden.

Delestreken er kun for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tablett, og ikke for å dele den i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Keppra er indisert som monoterapi ved behandling av partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering hos voksne og ungdom over 16 år med nylig diagnostisert epilepsi.

Keppra er indisert som tilleggsbehandling

- ved behandling av partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering hos voksne, ungdom, barn og spedbarn fra 1 måned.
- ved behandling av myoklone anfall hos voksne og ungdom fra 12 år med juvenil myoklon epilepsi.
- ved behandling av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall hos voksne og ungdom fra 12 år med idiopatisk generalisert epilepsi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Partielle epileptiske anfall

Den anbefalte doseringen for monoterapi (fra og med 16 år) og tilleggsbehandling er den samme, som skissert nedenfor.

Alle indikasjoner

Voksne (≥ 18 år) og ungdom (12 til 17 år) som veier 50 kg eller mer

Den terapeutiske startdosen er 500 mg to ganger daglig. Denne dosen kan gis fra første behandlingsdag. En lavere startdose på 250 mg to ganger daglig kan imidlertid gis basert på legens vurdering av reduksjon av anfall kontra potensielle bivirkninger. Denne kan økes til 500 mg to ganger daglig etter to uker.

Avhengig av klinisk effekt og tolerabilitet, kan den daglige dosen økes til 1500 mg to ganger daglig. Endringer av dosen kan gjøres ved økning eller reduksjon med 250 mg eller 500 mg to ganger daglig hver andre til fjerde uke.

Ungdom (12 til 17 år) som veier under 50 kg og barn fra og med 1 måned

Legen bør forskrive den mest hensiktsmessige legemiddelformen, pakningen og styrken i henhold til vekt, alder og dose. Se avsnittet *Pediatrisk populasjon* for doseringssjusteringer basert på vekt.

Seponering

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

Spesielle populasjoner

Eldre (65 år og eldre)

Justering av dosen anbefales hos eldre med nedsatt nyrefunksjon (se "Nedsatt nyrefunksjon" nedenfor).

Nedsatt nyrefunksjon

Døgndosen tilpasses individuelt til nyrefunksjonen.

For voksne pasienter, se tabellen nedenfor og juster dosen som angitt. For å bruke denne doseringstabellen er det nødvendig å beregne pasientens kreatininclearance (CL_{cr}) i ml/min. For voksne og ungdom som veier 50 kg eller mer kan CL_{cr} i ml/min beregnes ut fra serumkreatinin (mg/dl) ved å bruke følgende formel:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{alder (år)}] \times \text{vekt (kg)}}{72 \times \text{serumkreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ for kvinner})$$

CL_{cr} justeres deretter i henhold til kroppsoverflate (BSA) på følgende måte:

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

Dosejusteringer for voksne og ungdom som veier mer enn 50 kg og som har nedsatt nyrefunksjon:

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

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

⁽²⁾ Etter dialyse anbefales 250 til 500 mg som supplerende dose.

Hos barn med nedsatt nyrefunksjon må levetiracetamdosen justeres på grunnlag av nyrefunksjonen, ettersom clearance av levetiracetam er relatert til nyrefunksjon. Denne anbefalingen er basert på en studie av voksne pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

For yngre ungdom, barn og spedbarn kan CL_{cr} i ml/min/1,73 m² beregnes ut fra serumkreatinin (mg/dl) ved å bruke følgende formel (Schwartz-formelen):

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

$k_s=0,45$ for terminfødte spedbarn opptil 1 år, $k_s=0,55$ for barn opptil 13 år og for jenter i ungdomsalder, $k_s=0,7$ for gutter i ungdomsalder.

Dosejustering for spedbarn, barn og ungdom som veier mindre enn 50 kg og som har nedsatt nyrefunksjon:

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

⁽¹⁾ Keppra mikstur bør brukes ved doser under 250 mg, ved doser som ikke er delbare med 250 mg, dvs. når doseringsanbefalingene ikke kan oppnås ved å ta flere tabletter, og til pasienter som ikke er i stand til å svelge tabletter.

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

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

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

⁽⁵⁾ Etter dialyse anbefales 5 til 10 mg/kg (0,05–0,10 ml/kg) som supplerende dose.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, kan kreatininclearance underestimere nedsatt nyrefunksjon. En reduksjon av den daglige vedlikeholdsdosen på 50 % anbefales derfor når kreatininclearance er < 60 ml/min/1,73 m².

Pediatriisk populasjon

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

Tablettformuleringen er ikke tilpasset bruk hos spedbarn og barn under 6 år. Keppra mikstur er legemiddelformen som foretrekkes til denne gruppen. Dessuten er de tilgjengelige tablettstyrkene ikke egnet til innledende behandling hos barn som veier mindre enn 25 kg, til pasienter som ikke er i stand til å svelge tabletter eller til administrering av doser under 250 mg. I alle disse tilfellene bør Keppra mikstur brukes.

Monoterapi

Sikkerhet og effekt av behandling med Keppra som monoterapi hos barn og ungdom under 16 år har ikke blitt fastslått.

Det er ingen tilgjengelige data.

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

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

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

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

Til barn fra og med 6 år: Keppra mikstur, oppløsning bør brukes ved doser under 250 mg, ved doser som ikke er delbare med 250 mg, dvs. når doseringsanbefalingene ikke kan oppnås ved å ta flere tabletter, og til pasienter som ikke er i stand til å svelge tabletter.

Den laveste dosen som gir effekt bør brukes for alle indikasjoner. Startdosen til barn og ungdom på 25 kg bør være 250 mg to ganger daglig med en maksimal dose på 750 mg to ganger daglig.

Dosen til barn som veier 50 kg eller mer er den samme som til voksne for alle indikasjoner.

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

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

Miksturen er legemiddelformen som skal brukes til spedbarn.

Administrasjonsmåte

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

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller andre pyrrolidonderivater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt nyrefunksjon

Bruk av levetiracetam til pasienter med nedsatt nyrefunksjon kan kreve dosejusteringer. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon anbefales en vurdering av nyrefunksjonen før valg av dose (se pkt. 4.2).

Akutt nyreskade

Bruk av levetiracetam har i svært sjeldne tilfeller vært forbundet med akutt nyreskade, der tiden til det har oppstått har vært fra noen få dager til flere måneder.

Blodcelletelling

Sjeldne tilfeller av nedsatt blodcelletall (nøytropeni, agranulocytose, leukopeni, trombocytopeni og pancytopeni) er beskrevet i forbindelse med administrering av levetiracetam, vanligvis i begynnelsen av behandlingen. Fullstendig blodcelletelling anbefales hos pasienter som opplever betydelig svekkelse, feber, gjentatte infeksjoner eller koagulasjonsforstyrrelser (pkt. 4.8).

Selv mord

Selv mord, selvmordsforsøk, selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd er rapportert hos pasienter som behandles med antiepileptiske legemidler (inkludert levetiracetam). I en metaanalyse av randomiserte, placebokontrollerte studier med antiepileptika er det vist en liten økning i risiko for selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent.

Pasientene bør derfor overvåkes for tegn på depresjon og/eller selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd, og nødvendig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å søke medisinsk hjelp dersom det oppstår tegn på depresjon og/eller selvmordstanker eller selvmordsrelatert atferd.

Unormal og aggressiv atferd

Levetiracetam kan forårsake psykotiske symptomer og atferdsforstyrrelser, inkludert irritabilitet og aggressivitet. Pasienter som behandles med levetiracetam bør overvåkes for utvikling av psykiatriske tegn som tyder på viktige endringer i sinnsstemning og/eller personlighet. Dersom det legges merke til slik atferd, bør tilpasning av behandlingen eller gradvis seponering vurderes. Hvis seponering av behandlingen vurderes, se pkt. 4.2.

Forverring av anfall

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

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

Forlengelse av QT-intervall i elektrokardiogram

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

Pediatrisk populasjon

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

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

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Antiepileptika

Data fra kliniske studier med voksne før markedsføring tyder på at levetiracetam ikke påvirker serumkonsentrasjonen av andre antiepileptika (fenytoin, karbamazepin, valproat, fenobarbital, lamotrigin, gabapentin og primidon), og at disse antiepileptika ikke påvirker levetiracetams farmakokinetikk.

Som hos voksne er det ingen klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner hos barn som får opptil 60 mg/kg/dag levetiracetam.

En retrospektiv vurdering av farmakokinetiske interaksjoner hos barn og ungdom med epilepsi (417 år) bekreftet at tilleggsbehandling med oral administrering av levetiracetam ikke påvirket steady state-serumkonsentrasjonene av samtidig administrert karbamazepin og valproat. Data antyd

imidlertid en økning av levetiracetamclearance på 20 % hos barn som tar enzyminduserende antiepileptika. Dosejustering er ikke nødvendig.

Probenecid

Det er vist at probenecid (500 mg fire ganger daglig), en forbindelse som blokkerer den tubulære sekresjonen i nyrene, hemmer renal utskillelse av den primære metabolitten, men ikke av levetiracetam. Konsentrasjonen av denne metabolitten holder seg likevel lav.

Metotreksat

Det er rapportert at samtidig administrering av levetiracetam og metotreksat reduserer clearance av metotreksat, noe som fører til økt/forlenget konsentrasjon av metotreksat i blodet, til potensielt toksiske nivåer. Blodkonsentrasjonene av metotreksat og levetiracetam bør overvåkes nøye hos pasienter som får samtidig behandling med disse to legemidlene.

Orale antikonseptiva og andre farmakokinetiske interaksjoner

Levetiracetam 1000 mg daglig påvirket ikke farmakokinetikken til orale antikonseptiva (etinylløstradiol og levonorgestrel). Endokrine parametre (luteiniserende hormon og progesteron) ble ikke endret. Levetiracetam 2000 mg daglig påvirket ikke farmakokinetikken til digoksin og warfarin. Protrombintider ble ikke endret. Samtidig inntak av digoksin, orale antikonseptiva og warfarin påvirket ikke levetiracetams farmakokinetikk.

Laksantia

Det er rapportert enkelttilfeller av nedsatt effekt av levetiracetam når det osmotisk virkende lakserende midlet makrogol er gitt samtidig med oralt levetiracetam. Makrogol bør derfor ikke tas oralt i én time før og én time etter inntak av levetiracetam.

Mat og alkohol

Absorpsjonen av levetiracetam ble ikke endret ved matinntak, men absorpsjonshastigheten ble noe redusert.

Det foreligger ingen data vedrørende interaksjon mellom levetiracetam og alkohol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Råd fra spesialist bør gis til fertile kvinner. Behandling med levetiracetam bør revurderes når en kvinne planlegger å bli gravid. Som med alle antiepileptika, skal plutselig seponering av levetiracetam unngås, da dette kan føre til gjennombruddsanfall som kan få alvorlige konsekvenser for kvinnen og det ufødte barnet. Monoterapi bør foretrekkes så sant det er mulig, fordi behandling med flere antiepileptika kan være forbundet med høyere risiko for medfødte misdannelser enn monoterapi, avhengig av de aktuelle antiepileptika.

Graviditet

En stor mengde data innhentet etter markedsføring for kvinner som ble eksponert for levetiracetam monoterapi (flere enn 1800, og hos flere enn 1500 av disse skjedde eksponeringen i løpet av første trimester) tyder ikke på økt risiko for større medfødte misdannelser. Det finnes begrenset dokumentasjon vedrørende nevrologisk utvikling hos barn som har vært eksponert for levetiracetam monoterapi *in utero*. Data fra to observasjonelle populasjonsbaserte registerstudier utført med stort sett samme datasett fra de nordiske landene og som inkluderte flere enn 1000 barn født av kvinner med epilepsi og som prenatalt ble eksponert for levetiracetam monoterapi, viser ikke en økt risiko for autismespekterforstyrrelser eller utviklingshemming sammenlignet med barn født av kvinner med epilepsi der barnet ikke ble eksponert for et antiepileptikum *in utero*. Gjennomsnittlig oppfølgingstid for barn i levetiracetamgruppen var kortere enn for gruppen av barn som ikke var eksponert for noe antiepileptikum (f.eks. 4,4 år mot 6,8 år i én av studiene).

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

Fysiologiske forandringer under svangerskapet kan påvirke konsentrasjonen av levetiracetam. Det er observert nedsatt plasmakonsentrasjon av levetiracetam under graviditet. Denne reduksjonen er mer

uttalt under tredje trimester (inntil 60 % av baselinekonsentrasjon før graviditet). Gravide kvinner som behandles med levetiracetam må sikres riktig klinisk behandling.

Amming

Levetiracetam skilles ut i morsmelk hos mennesker. Amming anbefales derfor ikke. Dersom det er behov for levetiracetambehandling under amming, bør imidlertid nytte/risiko av behandlingen vurderes opp mot betydningen av amming.

Fertilitet

Det ble ikke sett noen påvirkning på fertilitet i dyrestudier (se pkt. 5.3). Det finnes ingen kliniske data, og risikoen for mennesker er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Levetiracetam har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Den individuelle følsomheten varierer, og noen pasienter kan derfor oppleve søvnighet eller andre symptomer relatert til sentralnervesystemet, spesielt i begynnelsen av behandlingen eller etter doseøkning. Forsiktighet anbefales derfor hos disse pasientene ved utføring av krevende oppgaver, f.eks. bilkjøring eller betjening av maskiner. Pasienter bør ikke kjøre eller bruke maskiner før det er fastslått at deres evne til å utføre slike aktiviteter ikke blir påvirket.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene var nasofaryngitt, somnolens, hodepine, fatigue og svimmelhet. Bivirkningsprofilen som er presentert nedenfor er basert på analysen av sammenslåtte data fra placebokontrollerte kliniske studier for alle indikasjoner som er undersøkt, med totalt 3416 pasienter som ble behandlet med levetiracetam. Disse dataene er supplert med data fra bruk av levetiracetam i tilsvarende åpne, forlengede studier, i tillegg til erfaring etter markedsføring. Sikkerhetsprofilen for levetiracetam er generelt lik for ulike aldersgrupper (voksne og pediatriske pasienter) og for de ulike godkjente epilepsiindikasjonene.

Bivirkninger i tabellform

Bivirkninger rapportert i kliniske studier (voksne, ungdom, barn og spedbarn >1 måned) eller fra erfaring etter markedsføring er vist i tabellen nedenfor, etter organsystem og frekvens. Bivirkningene er presentert etter synkende alvorlighetsgrad, og frekvensen er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

<u>MedDRA organsystem</u>	<u>Frekvenskategori</u>				
	<u>Svært vanlige</u>	<u>Vanlige</u>	<u>Mindre vanlige</u>	<u>Sjeldne</u>	<u>Svært sjeldne</u>
<u>Infeksiøse og parasittære sykdommer</u>	Nasofaryn gitt			Infeksjon	
<u>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</u>			Trombocytopeni, leukopeni	Pancytopeni, nøytropeni, agranulocytose	

<u>MedDRA organsystem</u>	<u>Frekvenskategori</u>				<u>Svært sjeldne</u>
	<u>Svært vanlige</u>	<u>Vanlige</u>	<u>Mindre vanlige</u>	<u>Sjeldne</u>	
<u>Forstyrrelser i immunsystemet</u>				Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) ⁽¹⁾ , overfølsomhet (inkludert angioødem og anafylaksi)	
<u>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</u>		Anoreksi	Vekttap, vektøkning	Hyponatremi	
<u>Psykiatriske lidelser</u>		Depresjon, fiendtlighet/aggresjon, angst, søvnløshet, nervøsitet/irritabilitet	Selvordsforsøk, selvmordstanker, psykotisk lidelse, unormal atferd, hallusinasjoner, sinne, forvirringstilstand, panikkanfall, emosjonell labilitet/humørsvingninger, agitasjon	Gjennomført selvmord, personlighetsforstyrrelse, unormal tankegang, delirium	Tvangslidelse ⁽²⁾
<u>Nevrologiske sykdommer</u>	Somnolens, hodepine	Krampe, balanseforstyrrelse, svimmelhet, letargi, tremor	Amnesi, svekket hukommelse, unormal koordinasjon/ataksi, parestesi, konsentrasjonssvikt	Choreoathetosis, dyskinesi, hyperkinesi, forstyrrelser i gange, encefalopati, forverring av anfall, malignt nevroleptikasyndrom ⁽³⁾	
<u>Øyesykdommer</u>			Diplopi, uklart syn		
<u>Sykdommer i øre og labyrint</u>		Vertigo			
<u>Hjertesykdommer</u>				Forlenget QT i elektrokardiogram	
<u>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</u>		Hoste			
<u>Gastrointestinale sykdommer</u>		Abdominalsmerte, diaré, dyspepsi, oppkast, kvalme		Pankreatitt	
<u>Sykdommer i lever og galleveier</u>			Unormale leverfunksjonstester	Leversvikt, hepatitt	
<u>Hud- og underhudssykdommer</u>		Utslett	Alopesi, eksem, kløe	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme	

<u>MedDRA organsystem</u>	<u>Frekvenskategori</u>				
	<u>Svært vanlige</u>	<u>Vanlige</u>	<u>Mindre vanlige</u>	<u>Sjeldne</u>	<u>Svært sjeldne</u>
<u>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</u>			Muskelsvakhet, myalgi	Rabdomyolyse og økt kreatinfosfokina se i blodet ⁽³⁾	
<u>Sykdommer i nyre og urinveier</u>				Akutt nyreskade	
<u>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsst edet</u>		Asteni/fatigue			
<u>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</u>			Skade		

⁽¹⁾ Se Beskrivelse av utvalgte bivirkninger.

⁽²⁾ Svært sjeldne tilfeller av utvikling av tvangslidelser (OCD) hos pasienter med underliggende historikk med OCD eller psykiatrisk sykdom er sett etter markedsføring.

⁽³⁾ Prevalensen er signifikant høyere hos japanske pasienter enn hos ikke-japanske pasienter.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Overfølsomhetsreaksjoner som omfatter flere organer

Overfølsomhetsreaksjoner som omfatter flere organer (også kjent som legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer, DRESS) er i sjeldne tilfeller rapportert hos pasienter behandlet med levetiracetam. Kliniske manifestasjoner kan utvikles 2 - 8 uker etter oppstart av behandling. Disse reaksjonene arter seg forskjellig, men feber, utslett, ansiktssødem, lymfadenopatii og/eller hematologiske abnormiteter er vanligvis tilstede og kan være forbundet med at forskjellige organsystemer er involvert, som oftest leveren. Hvis overfølsomhetsreaksjon som omfatter flere organer mistenkes, bør levetiracetam seponeres.

Risikoen for anoreksi er høyere når levetiracetam gis samtidig med topiramet.

I flere tilfeller av alopesi ble det sett bedring når levetiracetam ble seponert.

Beinmargssuppresjon ble funnet i noen av tilfellene av pancytopeni.

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

Pediatrisk populasjon

Hos pasienter i alderen 1 måned opptil 4 år har totalt 190 pasienter fått behandling med levetiracetam i placebokontrollerte og åpne, forlengede studier. Seksti av disse pasientene ble behandlet med levetiracetam i placebokontrollerte studier. Hos pasienter i alderen 4-16 år har totalt 645 pasienter fått behandling med levetiracetam i placebokontrollerte og åpne, forlengede studier. 233 av disse pasientene ble behandlet med levetiracetam i placebokontrollerte studier. I begge disse aldersgruppene av barn er data supplert med erfaring fra bruk av levetiracetam etter markedsføring.

I tillegg er 101 spedbarn yngre enn 12 måneder eksponert i en sikkerhetsstudie etter markedsføring. Det er ikke gjort noen nye funn vedrørende sikkerheten av levetiracetam hos spedbarn yngre enn 12 måneder med epilepsi.

Bivirkningsprofilen for levetiracetam er generelt lik for de ulike aldersgruppene og for de ulike godkjente epilepsiindikasjonene. Sikkerhetsresultatene for pediatriske pasienter i placebokontrollerte kliniske studier var i samsvar med sikkerhetsprofilen for levetiracetam hos voksne, bortsett fra bivirkninger knyttet til atferd og psykiatriske lidelser, som forekom hyppigere hos barn enn hos

voksne. Hos barn og ungdom i alderen 4-16 år, ble oppkast (svært vanlig, 11,2 %), agitasjon (vanlig, 3,4 %), humørsvingninger (vanlig, 2,1 %), emosjonell labilitet (vanlig, 1,7 %), aggresjon (vanlig, 8,2 %), unormal atferd (vanlig, 5,6 %), og letargi (vanlig, 3,9 %) hyppigere rapportert enn i andre aldersgrupper eller for den samlede sikkerhetsprofilen. Hos spedbarn og barn i alderen 1 måned opptil 4 år ble irritabilitet (svært vanlig, 11,7 %) og unormal koordinasjon (vanlig, 3,3 %) hyppigere rapportert enn i andre aldersgrupper eller for den samlede sikkerhetsprofilen.

I en dobbeltblind, placebokontrollert pediatrik sikkerhetsstudie med et "non-inferiority"-design ble kognitive og nevropsykologiske effekter av levetiracetam undersøkt hos barn i alderen 4–16 år med partielle epileptiske anfall. Det ble konkludert med at Keppra ikke var forskjellig ("non-inferior") fra placebo med hensyn til endring i score fra baseline for Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite i per-protokoll-populasjonen. Resultater knyttet til atferd og emosjonell funksjon tydet på en forverring av aggressiv atferd hos pasienter som ble behandlet med levetiracetam, målt på en standardisert og systematisk måte ved bruk av et validert verktøy (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Deltakere som fikk levetiracetam i den langvarige, åpne oppfølgingsstudien opplevde imidlertid i gjennomsnitt ingen forverring av atferd og emosjonell funksjon, nærmere bestemt var mål på aggressiv atferd ikke forverret fra baseline.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Somnolens, agitasjon, aggresjon, nedsatt bevissthetsnivå, nedsatt respirasjon og koma ble observert ved overdosering med Keppra.

Behandling av overdosering

Etter en akutt overdose kan magen tømmes ved hjelp av mageskylling eller fremkalling av brekninger. Det finnes ikke noe spesifikt antidot for levetiracetam. Behandling ved overdosering er symptomatisk og kan omfatte hemodialyse. Effektiviteten ved dialyseekstraksjon er 60 % for levetiracetam og 74 % for den primære metabolitten.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antiepileptika, diverse antiepileptika, ATC-kode: N03AX14.

Virkestoffet, levetiracetam, er et pyrrolidonderivat (S-enantiomer av alfa-etyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid), og er kjemisk sett ikke beslektet med virkestoffer med antiepileptisk effekt.

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen for levetiracetam er enda ikke helt klarlagt. Studier *in vitro* og *in vivo* tyder på at levetiracetam ikke endrer cellens basale egenskaper og normale nevrotransmisjon.

In vitro-studier viser at levetiracetam påvirker intranevronele Ca^{2+} -nivåer ved delvis hemming av N-type Ca^{2+} -strømmer og ved å redusere frisetting av Ca^{2+} fra intranevronele lagre. I tillegg vil det delvis reversere reduksjonen i GABA- og glysinstyrte strømmer induert av sink og beta-karboliner. Videre er det vist i *in vitro*-studier at levetiracetam bindes til et spesifikt sted i hjernevev hos gnagere. Dette bindingsstedet er det synaptiske vesikkelprotein 2A, som antas å være involvert i vesikkelfusjon og

eksocytose av neurotransmittere. I en audiogen epilepsimodell hos mus viser levetiracetam og beslektede analoger en rangordnet affinitet for binding til det synaptiske vesikkelprotein 2A som korrelerer med potensen av deres antiepileptiske beskyttelse. Dette funnet antyder at interaksjonen mellom levetiracetam og det synaptiske vesikkelprotein 2A ser ut til å medvirke til den antiepileptiske virkningsmekanismen av legemidlet.

Farmakodynamiske effekter

Levetiracetam gir beskyttelse i en lang rekke dyremodeller med partielle og primære generaliserte anfall uten å ha en pro-konvulsiv virkning. Den primære metabolitten er inaktiv.

Hos mennesker har virkningen ved tilstander med både partiell og generalisert epilepsi (epileptiform utladning / fotoparoksysmal respons) bekreftet den bredspektrede farmakologiske profilen til levetiracetam.

Klinisk effekt og sikkerhet

Tilleggsbehandling ved behandling av partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering hos voksne, ungdom, barn og spedbarn fra og med 1 måned.

Hos voksne ble effekten av levetiracetam vist i 3 dobbeltblinde, placebokontrollerte studier med 1000 mg, 2000 mg eller 3000 mg/dag fordelt på 2 doser, med en behandlingsvarighet på opptil 18 uker. I en samleanalyse ble frekvensen av partielle epileptiske anfall per uke redusert med 50 % eller mer fra baseline ved stabil dosering (12/14 uker) hos 27,7 %, 31,6 % og 41,3 % av pasientene som fikk henholdsvis 1000, 2000 eller 3000 mg levetiracetam, og hos 12,6 % av pasientene som fikk placebo.

Pediatrik populasjon

Hos pediatrike pasienter (4-16 år) ble effekten av levetiracetam vist i en dobbeltblind, placebokontrollert studie med 198 pasienter, som hadde en behandlingsvarighet på 14 uker. I denne studien fikk pasientene levetiracetam som en fast dose på 60 mg/kg/dag (dosering to ganger daglig). Frekvensen av partielle epileptiske anfall per uke ble redusert med 50 % eller mer fra baseline hos 44,6 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam, og 19,6 % av pasientene som fikk placebo. Med fortsatt langtidsbehandling var 11,4 % av pasientene uten anfall i minst 6 måneder, og 7,2 % var uten anfall i minst 1 år.

Effekten av levetiracetam hos barn (1 måned opptil 4 år) ble fastlagt i en dobbeltblind, placebokontrollert studie med 116 pasienter og som varte i 5 dager. I denne studien ble det forskrevet en daglig dose på 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg eller 50 mg/kg mikstur, basert på pasientenes titreringsskjema ut fra alder. I studien ble det brukt en dose på 20 mg/kg/dag titrert til 40 mg/kg/dag til spedbarn fra 1 måned opptil 6 måneder og en dose på 25 mg/kg/dag titrert opptil 50 mg/kg/dag til spedbarn og barn fra 6 måneder opptil 4 år. Den totale daglige dosen ble fordelt på to doser. Det primære endepunktet for effekt var responsrate (prosentandel av pasientene som hadde en reduksjon i gjennomsnittlig daglig frekvens av partielle epileptiske anfall på ≥ 50 % fra baseline), vurdert av en blindet sentral leser ved bruk av et 48-timers video-EEG. I effektanalysene inngikk 109 pasienter som hadde minst 24-timers video-EEG fra både baseline- og evalueringsperioden. 43,6 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam og 19,6 % av pasientene som fikk placebo ble vurdert som respondere. Resultatene er konsistente på tvers av aldersgruppene. Med fortsatt langtidsbehandling var 8,6 % av pasientene anfallsfrie i minst 6 måneder og 7,8 % var anfallsfrie i minst 1 år.

35 spedbarn yngre enn 1 år med partielle epileptiske anfall er eksponert i placebokontrollerte kliniske studier der bare 13 var < 6 måneder.

Monoterapi ved behandling av pasienter fra og med 16 år med nylig diagnostisert partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering.

Effekten av levetiracetam som monoterapi ble vist i en dobbeltblind, parallellgruppe-, ekvivalensstudie av en karbamazepinformulering med kontrollert frisetting (CR) hos 576 pasienter på 16 år eller eldre med nylig diagnostisert epilepsi. Pasientene måtte ha uprovoserte partielle anfall eller bare generaliserte tonisk-kloniske anfall. Pasientene ble randomisert til karbamazepin CR 400–1200 mg/dag eller levetiracetam 1000–3000 mg/dag, og varigheten av behandlingen var på opptil 121 uker avhengig av responsen.

Seks måneder uten anfall ble oppnådd hos 73,0 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam, og 72,8 % av pasientene som ble behandlet med karbamazepin CR. Den justerte absolutte forskjellen mellom behandlingene var 0,2 % (95 % KI: -7,8 8,2). Mer enn halvparten av pasientene var uten anfall etter 12 måneder (56,6 % og 58,5 % av pasientene for henholdsvis levetiracetam og karbamazepin CR).

I en studie som gjenspeilet klinisk praksis kunne samtidig bruk av antiepileptika seponeres hos et begrenset antall pasienter som responderte på tilleggsbehandling med levetiracetam (36 av 69 voksne pasienter).

Tilleggsbehandling ved behandling av myoklone anfall hos voksne og ungdom fra og med 12 år med juvenil myoklon epilepsi.

Effekten av levetiracetam ble vist i en dobbeltblind, placebokontrollert studie over 16 uker hos pasienter på 12 år eller eldre med idiopatisk generalisert epilepsi med myoklone anfall i ulike syndromer. De fleste av pasientene hadde juvenil myoklon epilepsi.

I denne studien ble levetiracetamdosen på 3000 mg/dag fordelt på 2 doser.

Antall dager med myoklone anfall per uke ble redusert med minst 50 % hos 58,3 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam, og 23,3 % av pasientene som fikk placebo. Med fortsatt langvarig behandling var 28,6 % av pasientene uten myoklone anfall i minst 6 måneder, og 21,0 % var uten myoklone anfall i minst 1 år.

Tilleggsbehandling ved behandling av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall hos voksne og ungdom fra og med 12 år med idiopatisk generalisert epilepsi.

Effekten av levetiracetam ble vist i en dobbeltblind placebokontrollert studie over 24 uker hos en pasientgruppe bestående av voksne, ungdom og et begrenset antall barn med idiopatisk generalisert epilepsi med primære generaliserte tonisk-kloniske anfall i ulike syndromer (juvenil myoklon epilepsi, juvenil absense-epilepsi, absense-epilepsi i barnealder, eller epilepsi med Grand Mal-anfall ved oppvåkning). I denne studien var dosen med levetiracetam 3000 mg/dag for voksne og ungdom eller 60 mg/kg/dag for barn fordelt på 2 doser.

Hyppigheten av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall per uke ble redusert med 50 % eller mer hos 72,2 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam og 45,2 % av pasientene som fikk placebo. Med fortsatt langvarig behandling var 47,4 % av pasientene uten tonisk-kloniske anfall i minst 6 måneder, og 31,5 % var uten tonisk-kloniske anfall i minst 1 år.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Levetiracetam er en lett oppløselig og permeabel forbindelse. Den farmakokinetiske profilen er lineær med liten variasjon hos det enkelte individ og mellom individer. Det vises ingen endringer i clearance etter gjentatt dosering. Det er ikke holdepunkter for noen relevant kjønns-, rase- eller døgnvariasjon. Den farmakokinetiske profilen er sammenlignbar hos friske frivillige forsøkspersoner og hos pasienter med epilepsi.

På grunn av en fullstendig og lineær absorpsjon kan plasmanivåene forutsies ut fra oral dose av levetiracetam uttrykt som mg/kg kroppsvekt. Det er derfor ikke behov for monitorering av plasmakonsentrasjonen av levetiracetam.

En signifikant korrelasjon mellom spytt- og plasmakonsentrasjoner er sett hos voksne og barn (forholdet spytt-/plasmakonsentrasjoner var fra 1 til 1,7 for den orale tablett og etter 4 timer ved inntak av den orale oppløsningen).

Voksne og ungdom

Absorpsjon

Levetiracetam absorberes raskt etter oralt inntak. Den absolutte orale biotilgjengeligheten er nesten 100 %.

Maksimale plasmakonsentrasjoner (C_{max}) oppnås 1,3 timer etter inntak. Stabilt plasmanivå (steady state) oppnås etter to dager med dosering to ganger daglig.

Maksimale konsentrasjoner (C_{max}) er normalt 31 og 43 µg/ml etter henholdsvis én enkelt dose på 1000 mg og gjentatt dosering 1000 mg to ganger daglig.

Absorpsjonens omfang er doseuavhengig og endres ikke ved matinntak.

Distribusjon

Det foreligger ikke data om fordeling til vev hos mennesker.

Verken levetiracetam eller hovedmetabolitten bindes signifikant til plasmaproteiner (< 10 %).

Fordelingsvolumet for levetiracetam er ca. 0,5 til 0,7 l/kg, en verdi som ligger nær det totale volumet av kroppsvæske.

Biotransformasjon

Levetiracetam metaboliseres ikke i uttalt grad hos mennesker. Den viktigste metabolismeveien (24 % av dosen) er enzymatisk hydrolyse av acetamidgruppen. Dannelse av den primære metabolitten, ucb L057 er ikke avhengig av hepatiske cytokrom P450-isoformer. Hydrolyse av acetamidgruppen var målbar i en lang rekke vev, inkludert blodceller. Metabolitten ucb L057 er farmakologisk inaktiv.

To mindre metabolitter ble også identifisert. Én ble dannet ved hydroksylering av pyrrolidonringen (1,6 % av dosen), den andre gjennom åpning av pyrrolidonringen (0,9 % av dosen).

Andre uidentifiserte komponenter utgjorde kun 0,6 % av dosen.

In vivo ble det ikke påvist enantiomerisk omdannelse verken av levetiracetam eller den primære metabolitten.

In vitro er det vist at levetiracetam og dets primære metabolitt ikke hemmer de viktigste cytokrom P450-isoformene (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 1A2) i human lever, glukuronyltransferase (UGT1A1 og UGT1A6) og epoksidhydroksylaseaktivitet. Levetiracetam påvirker dessuten ikke *in vitro*-glukuronidering av valproinsyre.

Levetiracetam hadde liten eller ingen effekt på CYP1A2, SULT1E1 eller UGT1A1 i humane hepatocytter i kultur. Levetiracetam forårsaket en svak induksjon av CYP2B6 og CYP3A4. *In vitro*-data og *in vivo*-data vedrørende interaksjoner med orale antikonseptiva, digoksin og warfarin tyder på at det ikke kan forventes noen signifikant enzyminduksjon *in vivo*. Interaksjon mellom Keppra og andre legemidler er derfor ikke sannsynlig.

Eliminasjon

Halveringstiden for levetiracetam hos voksne er 7 ± 1 timer og påvirkes verken av dose, administrasjonsmåte eller gjentatt dosering. Totalclearance var gjennomsnittlig 0,96 ml/min/kg.

Utskillelse skjer primært via urin. Dette utgjør gjennomsnittlig 95 % av dosen (ca. 93 % av dosen ble utskilt innen 48 timer). Eliminering via fæces utgjør kun 0,3 % av dosen.

Kumulativ renal utskillelse av levetiracetam og dets primære metabolitt i løpet av de første 48 timene utgjør henholdsvis 66 % og 24 % av dosen.

Renal clearance av levetiracetam og ucb L057 er henholdsvis 0,6 og 4,2 ml/min/kg, noe som tyder på at levetiracetam utskilles ved glomerulær filtrasjon og etterfølgende tubulær reabsorpsjon og at den primære metabolitten også skilles ut ved aktiv tubulær sekresjon i tillegg til glomerulær filtrasjon. Elimineringen av levetiracetam er korrelert til kreatininclearance.

Eldre

Hos eldre øker halveringstiden med ca. 40 % (10-11 timer). Dette er relatert til nedsatt nyrefunksjon i denne populasjonen (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Tilsynelatende totalclearance av både levetiracetam og dets primære metabolitt er korrelert til kreatininclearance. Det anbefales derfor å justere den daglige vedlikeholdsdosen av Keppra hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon basert på kreatininclearance (se pkt. 4.2).

Hos voksne pasienter med anurisk terminal nyresykdom var halveringstiden mellom og innenfor dialyseperiodene henholdsvis ca. 25 og 3,1 timer.

Den fraksjonelle elimineringen av levetiracetam var 51 % under et karakteristisk 4-timers dialyseforløp.

Nedsatt leverfunksjon

Hos personer med lett og moderat nedsatt leverfunksjon var det ingen relevant endring i clearance av levetiracetam. Hos de fleste personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon var clearance av levetiracetam redusert med mer enn 50 % på grunn av samtidig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

Barn (4-12 år)

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

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

Spedbarn og barn (1 måned-4 år)

Etter inntak av en enkeltdose (20 mg/kg) 100 mg/ml mikstur til barn med epilepsi (1 måned-4 år), ble levetiracetam raskt absorbert, og maksimal plasmakonsentrasjon ble observert ca. 1 time etter dosering. Farmakokinetikkresultatene indikerte at halveringstiden var kortere (5,3 t) enn for voksne (7,2 t) og tilsynelatende clearance var høyere (1,5 ml/min/kg) enn for voksne (0,96 ml/min/kg).

I analyser av populasjonsfarmakokinetikk utført hos pasienter i alderen 1 måned til 16 år, var det en signifikant korrelasjon mellom kroppsvekt og tilsynelatende clearance (clearance økte med kroppsvekten) og tilsynelatende distribusjonsvolum. Alder påvirket også begge parametrene. Denne effekten var uttalt for de yngste spedbarna og avtok med økende alder, for å bli ubetydelig rundt 4 årsalderen.

I begge analysene av populasjonsfarmakokinetikk var det en ca. 20 % økning i tilsynelatende clearance av levetiracetam når det ble administrert sammen med et enzyminduserende antiepileptikum.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet og karsinogent potensial.

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

Det ble ikke sett bivirkninger på fertilitet eller reproduksjonsevne hos hann- eller hunnrotter ved doser på opptil 1800 mg/kg/dag (6 ganger maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m² eller eksponering) hos foreldre eller F1-generasjonen.

To studier av embryoføtal utvikling ble utført hos rotter med doser på 400, 1200 og 3600 mg/kg/dag. Ved 3600 mg/kg/dag ble det, i kun én av de to studiene, sett en lett reduksjon i fostervekt som var forbundet med en marginal økning i skjelettendringer / mindre anomalier. Det var ingen effekt på embryomortalitet og ingen økt insidens av misdannelser. NOAEL ("No Observed Adverse Effect Level") var 3600 mg/kg/dag for drektige hunnrotter (12 ganger maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m²) og 1200 mg/kg/dag for fostrene.

Fire studier av embryoføtal utvikling ble utført hos kanin med dosene 200, 600, 800, 1200 og 1800 mg/kg/dag. Ved dosenivået 1800 mg/kg/dag ble det induisert en markert toksisitet hos morydyrene og en reduksjon i fostervekt som var forbundet med økt insidens av foster med kardiovaskulære-/skjelettanomalier. NOAEL var <200 mg/kg/dag for morydyrene og 200 mg/kg/dag for fostrene (tilsvarende maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m²).

En studie av peri- og postnatal utvikling ble utført hos rotter med levetiracetamdoser på 70, 350 og 1800 mg/kg/dag. NOAEL var ≥1800 mg/kg/dag for F0-hunnene og for overlevelse, vekst og utvikling for F1-avkommet opptil ablaktasjon (6 ganger maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m²).

I neonatale og juvenile dyrestudier med rotter og hunder ble det ikke sett bivirkninger i noen av standardendepunktene for utvikling og modning ved doser opptil 1800 mg/kg/dag (6–17 ganger maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m²).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Krysskarmellosenatrium

Makrogol 6000

Silika, kolloidal vannfri

Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol, delvis hydrolysert

Titandioksid (E 171)

Makrogol 3350

Talkum

Indigokarmin aluminiumlakk (E 132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/PVC-blistere i esker som inneholder 20, 30, 50, 60 eller 100 filmdrasjerte tabletter og flerpakninger som inneholder 200 (2 pakninger à 100) filmdrasjerte tabletter.

Perforerte endoseblistere av aluminium/PVC i esker som inneholder 100 x 1 filmdrasjert tablett.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. september 2000
Dato for siste fornyelse: 20. august 2015

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Keppra 500 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 500 mg levetiracetam.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Gul, 16 mm, avlang, med delestrek og preget med koden "ucb" og "500" på den ene siden.

Delestreken er kun for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tablett, og ikke for å dele den i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Keppra er indisert som monoterapi ved behandling av partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering hos voksne og ungdom over 16 år med nylig diagnostisert epilepsi.

Keppra er indisert som tilleggsbehandling

- ved behandling av partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering hos voksne, ungdom, barn og spedbarn fra 1 måned.
- ved behandling av myoklone anfall hos voksne og ungdom fra 12 år med juvenil myoklon epilepsi.
- ved behandling av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall hos voksne og ungdom fra 12 år med idiopatisk generalisert epilepsi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Partielle epileptiske anfall

Den anbefalte doseringen for monoterapi (fra og med 16 år) og tilleggsbehandling er den samme, som skissert nedenfor.

Alle indikasjoner

Voksne (≥ 18 år) og ungdom (12 til 17 år) som veier 50 kg eller mer

Den terapeutiske startdosen er 500 mg to ganger daglig. Denne dosen kan gis fra første behandlingsdag. En lavere startdose på 250 mg to ganger daglig kan imidlertid gis basert på legens vurdering av reduksjon av anfall kontra potensielle bivirkninger. Denne kan økes til 500 mg to ganger daglig etter to uker.

Avhengig av klinisk effekt og tolerabilitet, kan den daglige dosen økes til 1500 mg to ganger daglig. Endringer av dosen kan gjøres ved økning eller reduksjon med 250 mg eller 500 mg to ganger daglig hver andre til fjerde uke.

Ungdom (12 til 17 år) som veier under 50 kg og barn fra og med 1 måned

Legen bør forskrive den mest hensiktsmessige legemiddelformen, pakningen og styrken i henhold til vekt, alder og dose. Se avsnittet *Pediatrisk populasjon* for doseringssjusteringer basert på vekt.

Seponering

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

Spesielle populasjoner

Eldre (65 år og eldre)

Justering av dosen anbefales hos eldre med nedsatt nyrefunksjon (se "Nedsatt nyrefunksjon" nedenfor).

Nedsatt nyrefunksjon

Døgndosen tilpasses individuelt til nyrefunksjonen.

For voksne pasienter, se tabellen nedenfor og juster dosen som angitt. For å bruke denne doseringstabellen er det nødvendig å beregne pasientens kreatininclearance (CL_{cr}) i ml/min. For voksne og ungdom som veier 50 kg eller mer kan CL_{cr} i ml/min beregnes ut fra serumkreatinin (mg/dl) ved å bruke følgende formel:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{alder (år)}] \times \text{vekt (kg)}}{72 \times \text{serumkreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ for kvinner})$$

CL_{cr} justeres deretter i henhold til kroppsoverflate (BSA) på følgende måte:

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

Dosejusteringer for voksne og ungdom som veier mer enn 50 kg og som har nedsatt nyrefunksjon:

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

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

⁽²⁾ Etter dialyse anbefales 250 til 500 mg som supplerende dose.

Hos barn med nedsatt nyrefunksjon må levetiracetamdosen justeres på grunnlag av nyrefunksjonen, ettersom clearance av levetiracetam er relatert til nyrefunksjon. Denne anbefalingen er basert på en studie av voksne pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

For yngre ungdom, barn og spedbarn kan CL_{cr} i ml/min/1,73 m² beregnes ut fra serumkreatinin (mg/dl) ved å bruke følgende formel (Schwartz-formelen):

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

$k_s=0,45$ for terminfødte spedbarn opptil 1 år, $k_s=0,55$ for barn opptil 13 år og for jenter i ungdomsalder, $k_s=0,7$ for gutter i ungdomsalder.

Dosejustering for spedbarn, barn og ungdom som veier mindre enn 50 kg og som har nedsatt nyrefunksjon:

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

⁽¹⁾ Keppra mikstur bør brukes ved doser under 250 mg, ved doser som ikke er delbare med 250 mg, dvs. når doseringsanbefalingene ikke kan oppnås ved å ta flere tabletter, og til pasienter som ikke er i stand til å svelge tabletter.

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

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

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

⁽⁵⁾ Etter dialyse anbefales 5 til 10 mg/kg (0,05–0,10 ml/kg) som supplerende dose.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, kan kreatininclearance underestimere nedsatt nyrefunksjon. En reduksjon av den daglige vedlikeholdsdosen på 50 % anbefales derfor når kreatininclearance er < 60 ml/min/1,73 m².

Pediatrisk populasjon

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

Tablettformuleringen er ikke tilpasset bruk hos spedbarn og barn under 6 år. Keppra mikstur er legemiddelformen som foretrekkes til denne gruppen. Dessuten er de tilgjengelige tablettstyrkene ikke egnet til innledende behandling hos barn som veier mindre enn 25 kg, til pasienter som ikke er i stand til å svelge tabletter eller til administrering av doser under 250 mg. I alle disse tilfellene bør Keppra mikstur brukes.

Monoterapi

Sikkerhet og effekt av behandling med Keppra som monoterapi hos barn og ungdom under 16 år har ikke blitt fastslått.

Det er ingen tilgjengelige data.

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

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

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

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

Til barn fra og med 6 år: Keppra mikstur, oppløsning bør brukes ved doser under 250 mg, ved doser som ikke er delbare med 250 mg, dvs. når doseringsanbefalingene ikke kan oppnås ved å ta flere tabletter, og til pasienter som ikke er i stand til å svelge tabletter.

Den laveste dosen som gir effekt bør brukes for alle indikasjoner. Startdosen til barn og ungdom på 25 kg bør være 250 mg to ganger daglig med en maksimal dose på 750 mg to ganger daglig.

Dosen til barn som veier 50 kg eller mer er den samme som til voksne for alle indikasjoner.

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

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

Miksturen er legemiddelformen som skal brukes til spedbarn.

Administrasjonsmåte

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

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller andre pyrrolidonderivater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt nyrefunksjon

Bruk av levetiracetam til pasienter med nedsatt nyrefunksjon kan kreve dosejusteringer. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon anbefales en vurdering av nyrefunksjonen før valg av dose (se pkt. 4.2).

Akutt nyreskade

Bruk av levetiracetam har i svært sjeldne tilfeller vært forbundet med akutt nyreskade, der tiden til det har oppstått har vært fra noen få dager til flere måneder.

Blodcelletelling

Sjeldne tilfeller av nedsatt blodcelletall (nøytropeni, agranulocytose, leukopeni, trombocytopeni og pancytopeni) er beskrevet i forbindelse med administrering av levetiracetam, vanligvis i begynnelsen av behandlingen. Fullstendig blodcelletelling anbefales hos pasienter som opplever betydelig svekkelse, feber, gjentatte infeksjoner eller koagulasjonsforstyrrelser (pkt. 4.8).

Selv mord

Selv mord, selvmordsforsøk, selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd er rapportert hos pasienter som behandles med antiepileptiske legemidler (inkludert levetiracetam). I en metaanalyse av randomiserte, placebokontrollerte studier med antiepileptika er det vist en liten økning i risiko for selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent.

Pasientene bør derfor overvåkes for tegn på depresjon og/eller selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd, og nødvendig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å søke medisinsk hjelp dersom det oppstår tegn på depresjon og/eller selvmordstanker eller selvmordsrelatert atferd.

Unormal og aggressiv atferd

Levetiracetam kan forårsake psykotiske symptomer og atferdsforstyrrelser, inkludert irritabilitet og aggressivitet. Pasienter som behandles med levetiracetam bør overvåkes for utvikling av psykiatriske tegn som tyder på viktige endringer i sinnsstemning og/eller personlighet. Dersom det legges merke til slik atferd, bør tilpasning av behandlingen eller gradvis seponering vurderes. Hvis seponering av behandlingen vurderes, se pkt. 4.2.

Forverring av anfall

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

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

Forlengelse av QT-intervall i elektrokardiogram

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

Pediatrik populasjon

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

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

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Antiepileptika

Data fra kliniske studier med voksne før markedsføring tyder på at levetiracetam ikke påvirker serumkonsentrasjonen av andre antiepileptika (fenytoin, karbamazepin, valproat, fenobarbital, lamotrigin, gabapentin og primidon), og at disse antiepileptika ikke påvirker levetiracetams farmakokinetikk.

Som hos voksne er det ingen klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner hos barn som får opptil 60 mg/kg/dag levetiracetam.

En retrospektiv vurdering av farmakokinetiske interaksjoner hos barn og ungdom med epilepsi (417 år) bekreftet at tilleggsbehandling med oral administrering av levetiracetam ikke påvirket steady state-serumkonsentrasjonene av samtidig administrert karbamazepin og valproat. Data antyd

imidlertid en økning av levetiracetamclearance på 20 % hos barn som tar enzyminduserende antiepileptika. Dosejustering er ikke nødvendig.

Probenecid

Det er vist at probenecid (500 mg fire ganger daglig), en forbindelse som blokkerer den tubulære sekresjonen i nyrene, hemmer renal utskillelse av den primære metabolitten, men ikke av levetiracetam. Konsentrasjonen av denne metabolitten holder seg likevel lav.

Metotreksat

Det er rapportert at samtidig administrering av levetiracetam og metotreksat reduserer clearance av metotreksat, noe som fører til økt/forlenget konsentrasjon av metotreksat i blodet, til potensielt toksiske nivåer. Blodkonsentrasjonene av metotreksat og levetiracetam bør overvåkes nøye hos pasienter som får samtidig behandling med disse to legemidlene.

Orale antikonseptiva og andre farmakokinetiske interaksjoner

Levetiracetam 1000 mg daglig påvirket ikke farmakokinetikken til orale antikonseptiva (etinylløstradiol og levonorgestrel). Endokrine parametre (luteiniserende hormon og progesteron) ble ikke endret. Levetiracetam 2000 mg daglig påvirket ikke farmakokinetikken til digoksin og warfarin. Protrombintider ble ikke endret. Samtidig inntak av digoksin, orale antikonseptiva og warfarin påvirket ikke levetiracetams farmakokinetikk.

Laksantia

Det er rapportert enkelttilfeller av nedsatt effekt av levetiracetam når det osmotisk virkende lakserende midlet makrogol er gitt samtidig med oralt levetiracetam. Makrogol bør derfor ikke tas oralt i én time før og én time etter inntak av levetiracetam.

Mat og alkohol

Absorpsjonen av levetiracetam ble ikke endret ved matinntak, men absorpsjonshastigheten ble noe redusert.

Det foreligger ingen data vedrørende interaksjon mellom levetiracetam og alkohol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Råd fra spesialist bør gis til fertile kvinner. Behandling med levetiracetam bør revurderes når en kvinne planlegger å bli gravid. Som med alle antiepileptika, skal plutselig seponering av levetiracetam unngås, da dette kan føre til gjennombruddsanfall som kan få alvorlige konsekvenser for kvinnen og det ufødte barnet. Monoterapi bør foretrekkes så sant det er mulig, fordi behandling med flere antiepileptika kan være forbundet med høyere risiko for medfødte misdannelser enn monoterapi, avhengig av de aktuelle antiepileptika.

Graviditet

En stor mengde data innhentet etter markedsføring for kvinner som ble eksponert for levetiracetam monoterapi (flere enn 1800, og hos flere enn 1500 av disse skjedde eksponeringen i løpet av første trimester) tyder ikke på økt risiko for større medfødte misdannelser. Det finnes begrenset dokumentasjon vedrørende nevrologisk utvikling hos barn som har vært eksponert for levetiracetam monoterapi *in utero*. Data fra to observasjonelle populasjonsbaserte registerstudier utført med stort sett samme datasett fra de nordiske landene og som inkluderte flere enn 1000 barn født av kvinner med epilepsi og som prenatalt ble eksponert for levetiracetam monoterapi, viser ikke en økt risiko for autismespekterforstyrrelser eller utviklingshemming sammenlignet med barn født av kvinner med epilepsi der barnet ikke ble eksponert for et antiepileptikum *in utero*. Gjennomsnittlig oppfølgingstid for barn i levetiracetamgruppen var kortere enn for gruppen av barn som ikke var eksponert for noe antiepileptikum (f.eks. 4,4 år mot 6,8 år i én av studiene).

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

Fysiologiske forandringer under svangerskapet kan påvirke konsentrasjonen av levetiracetam. Det er observert nedsatt plasmakonsentrasjon av levetiracetam under graviditet. Denne reduksjonen er mer

uttalt under tredje trimester (inntil 60 % av baselinekonsentrasjon før graviditet). Gravide kvinner som behandles med levetiracetam må sikres riktig klinisk behandling.

Amming

Levetiracetam skilles ut i morsmelk hos mennesker. Amming anbefales derfor ikke. Dersom det er behov for levetiracetambehandling under amming, bør imidlertid nytte/risiko av behandlingen vurderes opp mot betydningen av amming.

Fertilitet

Det ble ikke sett noen påvirkning på fertilitet i dyrestudier (se pkt. 5.3). Det finnes ingen kliniske data, og risikoen for mennesker er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Levetiracetam har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Den individuelle følsomheten varierer, og noen pasienter kan derfor oppleve søvnighet eller andre symptomer relatert til sentralnervesystemet, spesielt i begynnelsen av behandlingen eller etter doseøkning. Forsiktighet anbefales derfor hos disse pasientene ved utføring av krevende oppgaver, f.eks. bilkjøring eller betjening av maskiner. Pasienter bør ikke kjøre eller bruke maskiner før det er fastslått at deres evne til å utføre slike aktiviteter ikke blir påvirket.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene var nasofaryngitt, somnolens, hodepine, fatigue og svimmelhet. Bivirkningsprofilen som er presentert nedenfor er basert på analysen av sammenslåtte data fra placebokontrollerte kliniske studier for alle indikasjoner som er undersøkt, med totalt 3416 pasienter som ble behandlet med levetiracetam. Disse dataene er supplert med data fra bruk av levetiracetam i tilsvarende åpne, forlengede studier, i tillegg til erfaring etter markedsføring. Sikkerhetsprofilen for levetiracetam er generelt lik for ulike aldersgrupper (voksne og pediatriske pasienter) og for de ulike godkjente epilepsiindikasjonene.

Bivirkninger i tabellform

Bivirkninger rapportert i kliniske studier (voksne, ungdom, barn og spedbarn >1 måned) eller fra erfaring etter markedsføring er vist i tabellen nedenfor, etter organsystem og frekvens. Bivirkningene er presentert etter synkende alvorlighetsgrad, og frekvensen er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\,000$).

<u>MedDRA organsystem</u>	<u>Frekvenskategori</u>				
	<u>Svært vanlige</u>	<u>Vanlige</u>	<u>Mindre vanlige</u>	<u>Sjeldne</u>	<u>Svært sjeldne</u>
<u>Infeksiøse og parasittære sykdommer</u>	Nasofaryngitt			Infeksjon	
<u>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</u>			Trombocytopeni, leukopeni	Pancytopeni, nøytropeni, agranulocytose	

MedDRA organsystem	Frekvenskategori				Svært sjeldne
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	
<u>Forstyrrelser i immunsystemet</u>				Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) ⁽¹⁾ , overfølsomhet (inkludert angioødem og anafylaksi)	
<u>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</u>		Anoreksi	Vekttap, vektøkning	Hyponatremi	
<u>Psykiatriske lidelser</u>		Depresjon, fiendtlighet /agresjon, angst, søvnløshet, nervøsitet/irritabilitet	Selvmondsforsøk, selvmordstanker, psykotisk lidelse, unormal atferd, hallusinasjoner, sinne, forvirringstilstand, panikkanfall, emosjonell labilitet/humørsvingninger, agitasjon	Gjennomført selvmord, personlighetsforstyrrelse, unormal tankegang, delirium	Tvangslidelse ⁽²⁾
<u>Nevrologiske sykdommer</u>	Somnolens, hodepine	Krampe, balanseforstyrrelse, svimmelhet, letargi, tremor	Amnesi, svekket hukommelse, unormal koordinasjon/ataksi, parestesi, konsentrasjonssvikt	Choreoathetosis, dyskinesi, hyperkinesi, forstyrrelser i gange, encefalopati, forverring av anfall, malignt nevroleptikasyndrom ⁽³⁾	
<u>Øyesykdommer</u>			Diplopi, uklart syn		
<u>Sykdommer i øre og labyrint</u>		Vertigo			
<u>Hjertesykdommer</u>				Forlenget QT i elektrokardiogram	
<u>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</u>		Hoste			
<u>Gastrointestinale sykdommer</u>		Abdominal smerte, diaré, dyspepsi, oppkast, kvalme		Pankreatitt	
<u>Sykdommer i lever og galleveier</u>			Unormale leverfunksjonstester	Leversvikt, hepatitt	
<u>Hud- og underhudssykdommer</u>		Utslett	Alopesi, eksem, kløe	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme	
<u>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</u>			Muskelsvakhet, myalgi	Rabdomyolyse og økt kreatinfosfokinase i blodet ⁽³⁾	
<u>Sykdommer i nyre og urinveier</u>				Akutt nyreskade	

MedDRA organsystem	Frekvenskategori				Svært sjeldne
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Asteni/fatigue			
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Skade		

⁽¹⁾ Se Beskrivelse av utvalgte bivirkninger.

⁽²⁾ Svært sjeldne tilfeller av utvikling av tvangslidelser (OCD) hos pasienter med underliggende historikk med OCD eller psykiatrisk sykdom er sett etter markedsføring.

⁽³⁾ Prevalensen er signifikant høyere hos japanske pasienter enn hos ikke-japanske pasienter.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Overfølsomhetsreaksjoner som omfatter flere organer

Overfølsomhetsreaksjoner som omfatter flere organer (også kjent som legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer, DRESS) er i sjeldne tilfeller rapportert hos pasienter behandlet med levetiracetam. Kliniske manifestasjoner kan utvikles 2 - 8 uker etter oppstart av behandling. Disse reaksjonene arter seg forskjellig, men feber, utslett, ansiktsødem, lymfadenopati og/eller hematologiske abnormiteter er vanligvis tilstede og kan være forbundet med at forskjellige organsystemer er involvert, som oftest leveren. Hvis overfølsomhetsreaksjon som omfatter flere organer mistenkes, bør levetiracetam seponeres.

Risikoen for anoreksi er høyere når levetiracetam gis samtidig med topiramet.

I flere tilfeller av alopesi ble det sett bedring når levetiracetam ble seponert.

Beinmargssuppresjon ble funnet i noen av tilfellene av pancytopeni.

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

Pediatrisk populasjon

Hos pasienter i alderen 1 måned opptil 4 år har totalt 190 pasienter fått behandling med levetiracetam i placebokontrollerte og åpne, forlengede studier. Seksti av disse pasientene ble behandlet med levetiracetam i placebokontrollerte studier. Hos pasienter i alderen 4-16 år har totalt 645 pasienter fått behandling med levetiracetam i placebokontrollerte og åpne, forlengede studier. 233 av disse pasientene ble behandlet med levetiracetam i placebokontrollerte studier. I begge disse aldersgruppene av barn er data supplert med erfaring fra bruk av levetiracetam etter markedsføring.

I tillegg er 101 spedbarn yngre enn 12 måneder eksponert i en sikkerhetsstudie etter markedsføring. Det er ikke gjort noen nye funn vedrørende sikkerheten av levetiracetam hos spedbarn yngre enn 12 måneder med epilepsi.

Bivirkningsprofilen for levetiracetam er generelt lik for de ulike aldersgruppene og for de ulike godkjente epilepsiindikasjonene. Sikkerhetsresultatene for pediatriske pasienter i placebokontrollerte kliniske studier var i samsvar med sikkerhetsprofilen for levetiracetam hos voksne, bortsett fra bivirkninger knyttet til atferd og psykiatriske lidelser, som forekom hyppigere hos barn enn hos voksne. Hos barn og ungdom i alderen 4-16 år, ble oppkast (svært vanlig, 11,2 %), agitasjon (vanlig, 3,4 %), humørsvingninger (vanlig, 2,1 %), emosjonell labilitet (vanlig, 1,7 %), aggresjon (vanlig, 8,2 %), unormal atferd (vanlig, 5,6 %), og letargi (vanlig, 3,9 %) hyppigere rapportert enn i andre aldersgrupper eller for den samlede sikkerhetsprofilen. Hos spedbarn og barn i alderen 1 måned opptil 4 år ble irritabilitet (svært vanlig, 11,7 %) og unormal koordinasjon (vanlig, 3,3 %) hyppigere rapportert enn i andre aldersgrupper eller for den samlede sikkerhetsprofilen.

I en dobbeltblind, placebokontrollert pediatrisk sikkerhetsstudie med et "non-inferiority"-design ble kognitive og nevropsykologiske effekter av levetiracetam undersøkt hos barn i alderen 4-16 år med

partielle epileptiske anfall. Det ble konkludert med at Keppra ikke var forskjellig ("non-inferior") fra placebo med hensyn til endring i score fra baseline for Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite i per-protokoll-populasjonen. Resultater knyttet til atferd og emosjonell funksjon tydet på en forverring av aggressiv atferd hos pasienter som ble behandlet med levetiracetam, målt på en standardisert og systematisk måte ved bruk av et validert verktøy (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Deltakere som fikk levetiracetam i den langvarige, åpne oppfølgingsstudien opplevde imidlertid i gjennomsnitt ingen forverring av atferd og emosjonell funksjon, nærmere bestemt var mål på aggressiv atferd ikke forverret fra baseline.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Somnolens, agitasjon, aggresjon, nedsatt bevissthetsnivå, nedsatt respirasjon og koma ble observert ved overdosering med Keppra.

Behandling av overdosering

Etter en akutt overdose kan magen tømmes ved hjelp av mageskylling eller fremkalling av brekninger. Det finnes ikke noe spesifikt antidot for levetiracetam. Behandling ved overdosering er symptomatisk og kan omfatte hemodialyse. Effektiviteten ved dialyseekstraksjon er 60 % for levetiracetam og 74 % for den primære metabolitten.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antiepileptika, diverse antiepileptika, ATC-kode: N03AX14.

Virkestoffet, levetiracetam, er et pyrrolidonderivat (S-enantiomer av alfa-etyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid), og er kjemisk sett ikke beslektet med virkestoffer med antiepileptisk effekt.

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen for levetiracetam er enda ikke helt klarlagt. Studier *in vitro* og *in vivo* tyder på at levetiracetam ikke endrer cellens basale egenskaper og normale nevrotransmisjon. *In vitro*-studier viser at levetiracetam påvirker intranevronele Ca^{2+} -nivåer ved delvis hemming av N-type Ca^{2+} -strømmer og ved å redusere frisetting av Ca^{2+} fra intranevronele lagre. I tillegg vil det delvis reversere reduksjonen i GABA- og glysinstyrte strømmer induisert av sink og beta-karboliner. Videre er det vist i *in vitro*-studier at levetiracetam bindes til et spesifikt sted i hjernevev hos gnagere. Dette bindingsstedet er det synaptiske vesikkelproteinet 2A, som antas å være involvert i vesikkelfusjon og eksocytose av nevrotransmittere. I en audiogen epilepsimodell hos mus viser levetiracetam og beslektede analoger en rangordnet affinitet for binding til det synaptiske vesikkelproteinet 2A som korrelerer med potensen av deres antiepileptiske beskyttelse. Dette funnet antyder at interaksjonen mellom levetiracetam og det synaptiske vesikkelproteinet 2A ser ut til å medvirke til den antiepileptiske virkningsmekanismen av legemidlet.

Farmakodynamiske effekter

Levetiracetam gir beskyttelse i en lang rekke dyremodeller med partielle og primære generaliserte anfall uten å ha en pro-konvulsiv virkning. Den primære metabolitten er inaktiv.

Hos mennesker har virkningen ved tilstander med både partiell og generalisert epilepsi (epileptiform utladning / fotoparoksysmal respons) bekreftet den bredspektrede farmakologiske profilen til levetiracetam.

Klinisk effekt og sikkerhet

Tilleggsbehandling ved behandling av partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering hos voksne, ungdom, barn og spedbarn fra og med 1 måned.

Hos voksne ble effekten av levetiracetam vist i 3 dobbeltblinde, placebokontrollerte studier med 1000 mg, 2000 mg eller 3000 mg/dag fordelt på 2 doser, med en behandlingsvarighet på opptil 18 uker. I en samleanalyse ble frekvensen av partielle epileptiske anfall per uke redusert med 50 % eller mer fra baseline ved stabil dosering (12/14 uker) hos 27,7 %, 31,6 % og 41,3 % av pasientene som fikk henholdsvis 1000, 2000 eller 3000 mg levetiracetam, og hos 12,6 % av pasientene som fikk placebo.

Pediatrisk populasjon

Hos pediatriske pasienter (4-16 år) ble effekten av levetiracetam vist i en dobbeltblind, placebokontrollert studie med 198 pasienter, som hadde en behandlingsvarighet på 14 uker. I denne studien fikk pasientene levetiracetam som en fast dose på 60 mg/kg/dag (dosering to ganger daglig). Frekvensen av partielle epileptiske anfall per uke ble redusert med 50 % eller mer fra baseline hos 44,6 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam, og 19,6 % av pasientene som fikk placebo. Med fortsatt langtidsbehandling var 11,4 % av pasientene uten anfall i minst 6 måneder, og 7,2 % var uten anfall i minst 1 år.

Effekten av levetiracetam hos barn (1 måned opptil 4 år) ble fastlagt i en dobbeltblind, placebokontrollert studie med 116 pasienter og som varte i 5 dager. I denne studien ble det forskrevet en daglig dose på 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg eller 50 mg/kg mikstur, basert på pasientenes titreringsskjema ut fra alder. I studien ble det brukt en dose på 20 mg/kg/dag titrert til 40 mg/kg/dag til spedbarn fra 1 måned opptil 6 måneder og en dose på 25 mg/kg/dag titrert opptil 50 mg/kg/dag til spedbarn og barn fra 6 måneder opptil 4 år. Den totale daglige dosen ble fordelt på to doser. Det primære endepunktet for effekt var responsrate (prosentandel av pasientene som hadde en reduksjon i gjennomsnittlig daglig frekvens av partielle epileptiske anfall på ≥ 50 % fra baseline), vurdert av en blindet sentral leser ved bruk av et 48-timers video-EEG. I effektanalysene inngikk 109 pasienter som hadde minst 24-timers video-EEG fra både baseline- og evalueringsperioden. 43,6 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam og 19,6 % av pasientene som fikk placebo ble vurdert som respondere. Resultatene er konsistente på tvers av aldersgruppene. Med fortsatt langtidsbehandling var 8,6 % av pasientene anfallsfrie i minst 6 måneder og 7,8 % var anfallsfrie i minst 1 år.

35 spedbarn yngre enn 1 år med partielle epileptiske anfall er eksponert i placebokontrollerte kliniske studier der bare 13 var < 6 måneder.

Monoterapi ved behandling av pasienter fra og med 16 år med nylig diagnostisert partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering.

Effekten av levetiracetam som monoterapi ble vist i en dobbeltblind, parallellgruppe-, ekvivalensstudie av en karbamazepinformulering med kontrollert frisetting (CR) hos 576 pasienter på 16 år eller eldre med nylig diagnostisert epilepsi. Pasientene måtte ha uprovoserte partielle anfall eller bare generaliserte tonisk-kloniske anfall. Pasientene ble randomisert til karbamazepin CR 400–1200 mg/dag eller levetiracetam 1000–3000 mg/dag, og varigheten av behandlingen var på opptil 121 uker avhengig av responsen.

Seks måneder uten anfall ble oppnådd hos 73,0 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam, og 72,8 % av pasientene som ble behandlet med karbamazepin CR. Den justerte absolutte forskjellen mellom behandlingene var 0,2 % (95 % KI: -7,8 8,2). Mer enn halvparten av pasientene var uten anfall etter 12 måneder (56,6 % og 58,5 % av pasientene for henholdsvis levetiracetam og karbamazepin CR).

I en studie som gjenspeilet klinisk praksis kunne samtidig bruk av antiepileptika seponeres hos et begrenset antall pasienter som responderte på tilleggsbehandling med levetiracetam (36 av 69 voksne pasienter).

Tilleggsbehandling ved behandling av myoklone anfall hos voksne og ungdom fra og med 12 år med juvenil myoklon epilepsi.

Effekten av levetiracetam ble vist i en dobbeltblind, placebokontrollert studie over 16 uker hos pasienter på 12 år eller eldre med idiopatisk generalisert epilepsi med myoklone anfall i ulike syndromer. De fleste av pasientene hadde juvenil myoklon epilepsi.

I denne studien ble levetiracetamdosen på 3000 mg/dag fordelt på 2 doser.

Antall dager med myoklone anfall per uke ble redusert med minst 50 % hos 58,3 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam, og 23,3 % av pasientene som fikk placebo. Med fortsatt langvarig behandling var 28,6 % av pasientene uten myoklone anfall i minst 6 måneder, og 21,0 % var uten myoklone anfall i minst 1 år.

Tilleggsbehandling ved behandling av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall hos voksne og ungdom fra og med 12 år med idiopatisk generalisert epilepsi.

Effekten av levetiracetam ble vist i en dobbeltblind placebokontrollert studie over 24 uker hos en pasientgruppe bestående av voksne, ungdom og et begrenset antall barn med idiopatisk generalisert epilepsi med primære generaliserte tonisk-kloniske anfall i ulike syndromer (juvenil myoklon epilepsi, juvenil absense-epilepsi, absense-epilepsi i barnealder, eller epilepsi med Grand Mal-anfall ved oppvåkning). I denne studien var dosen med levetiracetam 3000 mg/dag for voksne og ungdom eller 60 mg/kg/dag for barn fordelt på 2 doser.

Hyppigheten av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall per uke ble redusert med 50 % eller mer hos 72,2 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam og 45,2 % av pasientene som fikk placebo. Med fortsatt langvarig behandling var 47,4 % av pasientene uten tonisk-kloniske anfall i minst 6 måneder, og 31,5 % var uten tonisk-kloniske anfall i minst 1 år.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Levetiracetam er en lett oppløselig og permeabel forbindelse. Den farmakokinetiske profilen er lineær med liten variasjon hos det enkelte individ og mellom individer. Det vises ingen endringer i clearance etter gjentatt dosering. Det er ikke holdepunkter for noen relevant kjønns-, rase- eller døgnvariasjon. Den farmakokinetiske profilen er sammenlignbar hos friske frivillige forsøkspersoner og hos pasienter med epilepsi.

På grunn av en fullstendig og lineær absorpsjon kan plasmanivåene forutsies ut fra oral dose av levetiracetam uttrykt som mg/kg kroppsvekt. Det er derfor ikke behov for monitorering av plasmakonsentrasjonen av levetiracetam.

En signifikant korrelasjon mellom spytt- og plasmakonsentrasjoner er sett hos voksne og barn (forholdet spytt-/plasmakonsentrasjoner var fra 1 til 1,7 for den orale tabletten og etter 4 timer ved inntak av den orale oppløsningen).

Voksne og ungdom

Absorpsjon

Levetiracetam absorberes raskt etter oralt inntak. Den absolutte orale biotilgjengeligheten er nesten 100 %.

Maksimale plasmakonsentrasjoner (C_{max}) oppnås 1,3 timer etter inntak. Stabilt plasmanivå (steady state) oppnås etter to dager med dosering to ganger daglig.

Maksimale konsentrasjoner (C_{max}) er normalt 31 og 43 µg/ml etter henholdsvis én enkelt dose på 1000 mg og gjentatt dosering 1000 mg to ganger daglig.

Absorpsjonens omfang er doseuavhengig og endres ikke ved matinntak.

Distribusjon

Det foreligger ikke data om fordeling til vev hos mennesker.

Verken levetiracetam eller hovedmetabolitten bindes signifikant til plasmaproteiner (< 10 %).

Fordelingsvolumet for levetiracetam er ca. 0,5 til 0,7 l/kg, en verdi som ligger nær det totale volumet av kroppsvæske.

Biotransformasjon

Levetiracetam metaboliseres ikke i uttalt grad hos mennesker. Den viktigste metabolismeveien (24 % av dosen) er enzymatisk hydrolyse av acetamidgruppen. Dannelse av den primære metabolitten, ucb L057 er ikke avhengig av hepatiske cytokrom P450-isoformer. Hydrolyse av acetamidgruppen var målbar i en lang rekke vev, inkludert blodceller. Metabolitten ucb L057 er farmakologisk inaktiv.

To mindre metabolitter ble også identifisert. Én ble dannet ved hydroksylering av pyrrolidonringen (1,6 % av dosen), den andre gjennom åpning av pyrrolidonringen (0,9 % av dosen).

Andre uidentifiserte komponenter utgjorde kun 0,6 % av dosen.

In vivo ble det ikke påvist enantiomerisk omdannelse verken av levetiracetam eller den primære metabolitten.

In vitro er det vist at levetiracetam og dets primære metabolitt ikke hemmer de viktigste cytokrom P450-isoformene (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 1A2) i human lever, glukuronyltransferase (UGT1A1 og UGT1A6) og epoksidhydroksylaseaktivitet. Levetiracetam påvirker dessuten ikke *in vitro*-glukuronidering av valproinsyre.

Levetiracetam hadde liten eller ingen effekt på CYP1A2, SULT1E1 eller UGT1A1 i humane hepatocytter i kultur. Levetiracetam forårsaket en svak induksjon av CYP2B6 og CYP3A4. *In vitro*-data og *in vivo*-data vedrørende interaksjoner med orale antikonseptiva, digoksin og warfarin tyder på at det ikke kan forventes noen signifikant enzyminduksjon *in vivo*. Interaksjon mellom Keppra og andre legemidler er derfor ikke sannsynlig.

Eliminasjon

Halveringstiden for levetiracetam hos voksne er 7 ± 1 timer og påvirkes verken av dose, administrasjonsmåte eller gjentatt dosering. Totalclearance var gjennomsnittlig 0,96 ml/min/kg.

Utskillelse skjer primært via urin. Dette utgjør gjennomsnittlig 95 % av dosen (ca. 93 % av dosen ble utskilt innen 48 timer). Eliminering via fæces utgjør kun 0,3 % av dosen.

Kumulativ renal utskillelse av levetiracetam og dets primære metabolitt i løpet av de første 48 timene utgjør henholdsvis 66 % og 24 % av dosen.

Renal clearance av levetiracetam og ucb L057 er henholdsvis 0,6 og 4,2 ml/min/kg, noe som tyder på at levetiracetam utskilles ved glomerulær filtrasjon og etterfølgende tubulær reabsorpsjon og at den primære metabolitten også skilles ut ved aktiv tubulær sekresjon i tillegg til glomerulær filtrasjon.

Eliminasjonen av levetiracetam er korrelert til kreatininclearance.

Eldre

Hos eldre øker halveringstiden med ca. 40 % (10-11 timer). Dette er relatert til nedsatt nyrefunksjon i denne populasjonen (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Tilsynelatende totalclearance av både levetiracetam og dets primære metabolitt er korrelert til kreatininclearance. Det anbefales derfor å justere den daglige vedlikeholdsdosen av Keppra hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon basert på kreatininclearance (se pkt. 4.2).

Hos voksne pasienter med anurisk terminal nyresykdom var halveringstiden mellom og innenfor dialyseperiodene henholdsvis ca. 25 og 3,1 timer.

Den fraksjonelle elimineringen av levetiracetam var 51 % under et karakteristisk 4-timers dialyseforløp.

Nedsatt leverfunksjon

Hos personer med lett og moderat nedsatt leverfunksjon var det ingen relevant endring i clearance av levetiracetam. Hos de fleste personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon var clearance av levetiracetam redusert med mer enn 50 % på grunn av samtidig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

Barn (4-12 år)

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

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

Spedbarn og barn (1 måned-4 år)

Etter inntak av en enkeltdose (20 mg/kg) 100 mg/ml mikstur til barn med epilepsi (1 måned-4 år), ble levetiracetam raskt absorbert, og maksimal plasmakonsentrasjon ble observert ca. 1 time etter dosering. Farmakokinetikkresultatene indikerte at halveringstiden var kortere (5,3 t) enn for voksne (7,2 t) og tilsynelatende clearance var høyere (1,5 ml/min/kg) enn for voksne (0,96 ml/min/kg).

I analyser av populasjonsfarmakokinetikk utført hos pasienter i alderen 1 måned til 16 år, var det en signifikant korrelasjon mellom kroppsvekt og tilsynelatende clearance (clearance økte med kroppsvekten) og tilsynelatende distribusjonsvolum. Alder påvirket også begge parametrene. Denne effekten var uttalt for de yngste spedbarna og avtok med økende alder, for å bli ubetydelig rundt 4 årsalderen.

I begge analysene av populasjonsfarmakokinetikk var det en ca. 20 % økning i tilsynelatende clearance av levetiracetam når det ble administrert sammen med et enzyminduserende antiepileptikum.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet og karsinogent potensial.

Bivirkninger som ikke var observert i kliniske studier, men som er sett hos rotter og i mindre utstrekning hos mus ved eksponeringsnivåer som tilsvarer eksponeringsnivået hos mennesker og som

var av mulig klinisk betydning, var leverendringer som tyder på en adaptiv respons, som vektøkning og centrilobulær hypertrofi, fettinfiltrasjon og forhøyede leverenzymmer i plasma.

Det ble ikke sett bivirkninger på fertilitet eller reproduksjonsevne hos hann- eller hunnrotter ved doser på opptil 1800 mg/kg/dag (6 ganger maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m² eller eksponering) hos foreldre eller F1-generasjonen.

To studier av embryoføtal utvikling ble utført hos rotter med doser på 400, 1200 og 3600 mg/kg/dag. Ved 3600 mg/kg/dag ble det, i kun én av de to studiene, sett en lett reduksjon i fostervekt som var forbundet med en marginal økning i skjelettendringer / mindre anomalier. Det var ingen effekt på embryomortalitet og ingen økt insidens av misdannelser. NOAEL ("No Observed Adverse Effect Level") var 3600 mg/kg/dag for drektige hunnrotter (12 ganger maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m²) og 1200 mg/kg/dag for fostrene.

Fire studier av embryoføtal utvikling ble utført hos kanin med dosene 200, 600, 800, 1200 og 1800 mg/kg/dag. Ved dosenivået 1800 mg/kg/dag ble det indusert en markert toksisitet hos morydyrene og en reduksjon i fostervekt som var forbundet med økt insidens av foster med kardiovaskulære-/skjelettanomalier. NOAEL var <200 mg/kg/dag for morydyrene og 200 mg/kg/dag for fostrene (tilsvarende maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m²).

En studie av peri- og postnatal utvikling ble utført hos rotter med levetiracetamdoser på 70, 350 og 1800 mg/kg/dag. NOAEL var ≥1800 mg/kg/dag for F0-hunnene og for overlevelse, vekst og utvikling for F1-avkommet opptil ablaktasjon (6 ganger maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m²).

I neonatale og juvenile dyrestudier med rotter og hunder ble det ikke sett bivirkninger i noen av standardendepunktene for utvikling og modning ved doser opptil 1800 mg/kg/dag (6–17 ganger maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m²).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Krysskarmellosenatrium

Makrogol 6000

Silika, kolloidal vannfri

Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol, delvis hydrolysert

Titandioksid (E 171)

Makrogol 3350

Talkum

Jernoksid, gult (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/PVC-blistere, i esker som inneholder 10, 20, 30, 50, 60, 100 eller 120 filmdrasjerte tabletter og flerpakninger som inneholder 200 (2 pakninger à 100) filmdrasjerte tabletter.

Perforerte endoseblistere av aluminium/PVC i esker som inneholder 100 x 1 filmdrasjert tablett.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. september 2000

Dato for siste fornyelse: 20. august 2015

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Keppra 750 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 750 mg levetiracetam.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 0,19 mg paraoransje (E 110).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Oransje, 18 mm, avlang, med delestrek og preget med koden ”ucb” og ”750” på den ene siden.

Delestreken er kun for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tablettene, og ikke for å dele den i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Keppra er indisert som monoterapi ved behandling av partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering hos voksne og ungdom over 16 år med nylig diagnostisert epilepsi.

Keppra er indisert som tilleggsbehandling

- ved behandling av partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering hos voksne, ungdom, barn og spedbarn fra 1 måned.
- ved behandling av myoklone anfall hos voksne og ungdom fra 12 år med juvenil myoklon epilepsi.
- ved behandling av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall hos voksne og ungdom fra 12 år med idiopatisk generalisert epilepsi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Partielle epileptiske anfall

Den anbefalte doseringen for monoterapi (fra og med 16 år) og tilleggsbehandling er den samme, som skissert nedenfor.

Alle indikasjoner

Voksne (≥ 18 år) og ungdom (12 til 17 år) som veier 50 kg eller mer

Den terapeutiske startdosen er 500 mg to ganger daglig. Denne dosen kan gis fra første behandlingsdag. En lavere startdose på 250 mg to ganger daglig kan imidlertid gis basert på legens vurdering av reduksjon av anfall kontra potensielle bivirkninger. Denne kan økes til 500 mg to ganger daglig etter to uker.

Avhengig av klinisk effekt og tolerabilitet, kan den daglige dosen økes til 1500 mg to ganger daglig. Endringer av dosen kan gjøres ved økning eller reduksjon med 250 mg eller 500 mg to ganger daglig hver andre til fjerde uke.

Ungdom (12 til 17 år) som veier under 50 kg og barn fra og med 1 måned

Legen bør forskrive den mest hensiktsmessige legemiddelformen, pakningen og styrken i henhold til vekt, alder og dose. Se avsnittet *Pediatrisk populasjon* for doseringssjusteringer basert på vekt.

Seponering

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

Spesielle populasjoner

Eldre (65 år og eldre)

Justering av dosen anbefales hos eldre med nedsatt nyrefunksjon (se "Nedsatt nyrefunksjon" nedenfor).

Nedsatt nyrefunksjon

Døgndosen tilpasses individuelt til nyrefunksjonen.

For voksne pasienter, se tabellen nedenfor og juster dosen som angitt. For å bruke denne doseringstabellen er det nødvendig å beregne pasientens kreatininclearance (CL_{cr}) i ml/min. For voksne og ungdom som veier 50 kg eller mer kan CL_{cr} i ml/min beregnes ut fra serumkreatinin (mg/dl) ved å bruke følgende formel:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{alder (år)}] \times \text{vekt (kg)}}{72 \times \text{serumkreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ for kvinner})$$

CL_{cr} justeres deretter i henhold til kroppsoverflate (BSA) på følgende måte:

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

Dosejusteringer for voksne og ungdom som veier mer enn 50 kg og som har nedsatt nyrefunksjon:

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

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

⁽²⁾ Etter dialyse anbefales 250 til 500 mg som supplerende dose.

Hos barn med nedsatt nyrefunksjon må levetiracetamdosen justeres på grunnlag av nyrefunksjonen, ettersom clearance av levetiracetam er relatert til nyrefunksjon. Denne anbefalingen er basert på en studie av voksne pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

For yngre ungdom, barn og spedbarn kan CL_{cr} i ml/min/1,73 m² beregnes ut fra serumkreatinin (mg/dl) ved å bruke følgende formel (Schwartz-formelen):

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

$k_s=0,45$ for terminfødte spedbarn opptil 1 år, $k_s=0,55$ for barn opptil 13 år og for jenter i ungdomsalder, $k_s=0,7$ for gutter i ungdomsalder.

Dosejustering for spedbarn, barn og ungdom som veier mindre enn 50 kg og som har nedsatt nyrefunksjon:

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

⁽¹⁾ Keppra mikstur bør brukes ved doser under 250 mg, ved doser som ikke er delbare med 250 mg, dvs. når doseringsanbefalingene ikke kan oppnås ved å ta flere tabletter, og til pasienter som ikke er i stand til å svelge tabletter.

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

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

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

⁽⁵⁾ Etter dialyse anbefales 5 til 10 mg/kg (0,05–0,10 ml/kg) som supplerende dose.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, kan kreatininclearance underestimere nedsatt nyrefunksjon. En reduksjon av den daglige vedlikeholdsdosen på 50 % anbefales derfor når kreatininclearance er < 60 ml/min/1,73 m².

Pediatrisk populasjon

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

Tablettformuleringen er ikke tilpasset bruk hos spedbarn og barn under 6 år. Keppra mikstur er legemiddelformen som foretrekkes til denne gruppen. Dessuten er de tilgjengelige tablettstyrkene ikke egnet til innledende behandling hos barn som veier mindre enn 25 kg, til pasienter som ikke er i stand til å svelge tabletter eller til administrering av doser under 250 mg. I alle disse tilfellene bør Keppra mikstur brukes.

Monoterapi

Sikkerhet og effekt av behandling med Keppra som monoterapi hos barn og ungdom under 16 år har ikke blitt fastslått.

Det er ingen tilgjengelige data.

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

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

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

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

Til barn fra og med 6 år: Keppra mikstur, oppløsning bør brukes ved doser under 250 mg, ved doser som ikke er delbare med 250 mg, dvs. når doseringsanbefalingene ikke kan oppnås ved å ta flere tabletter, og til pasienter som ikke er i stand til å svelge tabletter.

Den laveste dosen som gir effekt bør brukes for alle indikasjoner. Startdosen til barn og ungdom på 25 kg bør være 250 mg to ganger daglig med en maksimal dose på 750 mg to ganger daglig.

Dosen til barn som veier 50 kg eller mer er den samme som til voksne for alle indikasjoner.

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

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

Miksturen er legemiddelformen som skal brukes til spedbarn.

Administrasjonsmåte

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

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller andre pyrrolidonderivater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt nyrefunksjon

Bruk av levetiracetam til pasienter med nedsatt nyrefunksjon kan kreve dosejusteringer. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon anbefales en vurdering av nyrefunksjonen før valg av dose (se pkt. 4.2).

Akutt nyreskade

Bruk av levetiracetam har i svært sjeldne tilfeller vært forbundet med akutt nyreskade, der tiden til det har oppstått har vært fra noen få dager til flere måneder.

Blodcelletelling

Sjeldne tilfeller av nedsatt blodcelletall (nøytropeni, agranulocytose, leukopeni, trombocytopeni og pancytopeni) er beskrevet i forbindelse med administrering av levetiracetam, vanligvis i begynnelsen av behandlingen. Fullstendig blodcelletelling anbefales hos pasienter som opplever betydelig svekkelse, feber, gjentatte infeksjoner eller koagulasjonsforstyrrelser (pkt. 4.8).

Selv mord

Selv mord, selvmordsforsøk, selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd er rapportert hos pasienter som behandles med antiepileptiske legemidler (inkludert levetiracetam). I en metaanalyse av randomiserte, placebokontrollerte studier med antiepileptika er det vist en liten økning i risiko for selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent.

Pasientene bør derfor overvåkes for tegn på depresjon og/eller selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd, og nødvendig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å søke medisinsk hjelp dersom det oppstår tegn på depresjon og/eller selvmordstanker eller selvmordsrelatert atferd.

Unormal og aggressiv atferd

Levetiracetam kan forårsake psykotiske symptomer og atferdsforstyrrelser, inkludert irritabilitet og aggressivitet. Pasienter som behandles med levetiracetam bør overvåkes for utvikling av psykiatriske tegn som tyder på viktige endringer i sinnsstemning og/eller personlighet. Dersom det legges merke til slik atferd, bør tilpasning av behandlingen eller gradvis seponering vurderes. Hvis seponering av behandlingen vurderes, se pkt. 4.2.

Forverring av anfall

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

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

Forlengelse av QT-intervall i elektrokardiogram

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

Pediatrisk populasjon

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

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

Hjelpstoffer:

Keppra 750 mg filmdrasjerte tabletter inneholder fargestoff E 110, som kan forårsake allergiske reaksjoner.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Antiepileptika

Data fra kliniske studier med voksne før markedsføring tyder på at levetiracetam ikke påvirker serumkonsentrasjonen av andre antiepileptika (fenytoin, karbamazepin, valproat, fenobarbital, lamotrigin, gabapentin og primidon), og at disse antiepileptika ikke påvirker levetiracetams farmakokinetikk.

Som hos voksne er det ingen klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner hos barn som får opptil 60 mg/kg/dag levetiracetam.

En retrospektiv vurdering av farmakokinetiske interaksjoner hos barn og ungdom med epilepsi (417 år) bekreftet at tilleggsbehandling med oral administrering av levetiracetam ikke påvirket steady state-serumkonsentrasjonene av samtidig administrert karbamazepin og valproat. Data antydte imidlertid en økning av levetiracetamclearance på 20 % hos barn som tar enzyminducerende antiepileptika. Dosejustering er ikke nødvendig.

Probenecid

Det er vist at probenecid (500 mg fire ganger daglig), en forbindelse som blokkerer den tubulære sekresjonen i nyrene, hemmer renal utskillelse av den primære metabolitten, men ikke av levetiracetam. Konsentrasjonen av denne metabolitten holder seg likevel lav.

Metotreksat

Det er rapportert at samtidig administrering av levetiracetam og metotreksat reduserer clearance av metotreksat, noe som fører til økt/forlenget konsentrasjon av metotreksat i blodet, til potensielt toksiske nivåer. Blodkonsentrasjonene av metotreksat og levetiracetam bør overvåkes nøye hos pasienter som får samtidig behandling med disse to legemidlene.

Orale antikonseptiva og andre farmakokinetiske interaksjoner

Levetiracetam 1000 mg daglig påvirket ikke farmakokinetikken til orale antikonseptiva (etinylostradiol og levonorgestrel). Endokrine parametre (luteiniserende hormon og progesteron) ble ikke endret. Levetiracetam 2000 mg daglig påvirket ikke farmakokinetikken til digoksin og warfarin. Protrombintider ble ikke endret. Samtidig inntak av digoksin, orale antikonseptiva og warfarin påvirket ikke levetiracetams farmakokinetikk.

Laksantia

Det er rapportert enkelttilfeller av nedsatt effekt av levetiracetam når det osmotisk virkende lakserende midlet makrogol er gitt samtidig med oralt levetiracetam. Makrogol bør derfor ikke tas oralt i én time før og én time etter inntak av levetiracetam.

Mat og alkohol

Absorpsjonen av levetiracetam ble ikke endret ved matinntak, men absorpsjonshastigheten ble noe redusert.

Det foreligger ingen data vedrørende interaksjon mellom levetiracetam og alkohol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Råd fra spesialist bør gis til fertile kvinner. Behandling med levetiracetam bør revurderes når en kvinne planlegger å bli gravid. Som med alle antiepileptika, skal plutselig seponering av levetiracetam unngås, da dette kan føre til gjennombruddsanfall som kan få alvorlige konsekvenser for kvinnen og det ufødte barnet. Monoterapi bør foretrekkes så sant det er mulig, fordi behandling med flere antiepileptika kan være forbundet med høyere risiko for medfødte misdannelser enn monoterapi, avhengig av de aktuelle antiepileptika.

Graviditet

En stor mengde data innhentet etter markedsføring for kvinner som ble eksponert for levetiracetam monoterapi (flere enn 1800, og hos flere enn 1500 av disse skjedde eksponeringen i løpet av første

trimester) tyder ikke på økt risiko for større medfødte misdannelser. Det finnes begrenset dokumentasjon vedrørende nevrologisk utvikling hos barn som har vært eksponert for levetiracetam monoterapi *in utero*. Data fra to observasjonelle populasjonsbaserte registerstudier utført med stort sett samme datasett fra de nordiske landene og som inkluderte flere enn 1000 barn født av kvinner med epilepsi og som prenatalt ble eksponert for levetiracetam monoterapi, viser ikke en økt risiko for autismespekterforstyrrelser eller utviklingshemming sammenlignet med barn født av kvinner med epilepsi der barnet ikke ble eksponert for et antiepileptikum *in utero*. Gjennomsnittlig oppfølgingstid for barn i levetiracetamgruppen var kortere enn for gruppen av barn som ikke var eksponert for noe antiepileptikum (f.eks. 4,4 år mot 6,8 år i én av studiene).

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

Fysiologiske forandringer under svangerskapet kan påvirke konsentrasjonen av levetiracetam. Det er observert nedsatt plasmakonsentrasjon av levetiracetam under graviditet. Denne reduksjonen er mer uttalt under tredje trimester (inntil 60 % av baselinekonsentrasjon før graviditet). Gravide kvinner som behandles med levetiracetam må sikres riktig klinisk behandling.

Amming

Levetiracetam skilles ut i morsmelk hos mennesker. Amming anbefales derfor ikke. Dersom det er behov for levetiracetambehandling under amming, bør imidlertid nytte/risiko av behandlingen vurderes opp mot betydningen av amming.

Fertilitet

Det ble ikke sett noen påvirkning på fertilitet i dyrestudier (se pkt. 5.3). Det finnes ingen kliniske data, og risikoen for mennesker er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Levetiracetam har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Den individuelle følsomheten varierer, og noen pasienter kan derfor oppleve søvnighet eller andre symptomer relatert til sentralnervesystemet, spesielt i begynnelsen av behandlingen eller etter doseøkning. Forsiktighet anbefales derfor hos disse pasientene ved utføring av krevende oppgaver, f.eks. bilkjøring eller betjening av maskiner. Pasienter bør ikke kjøre eller bruke maskiner før det er fastslått at deres evne til å utføre slike aktiviteter ikke blir påvirket.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene var nasofaryngitt, somnolens, hodepine, fatigue og svimmelhet. Bivirkningsprofilen som er presentert nedenfor er basert på analysen av sammenslåtte data fra placebokontrollerte kliniske studier for alle indikasjoner som er undersøkt, med totalt 3416 pasienter som ble behandlet med levetiracetam. Disse dataene er supplert med data fra bruk av levetiracetam i tilsvarende åpne, forlengede studier, i tillegg til erfaring etter markedsføring. Sikkerhetsprofilen for levetiracetam er generelt lik for ulike aldersgrupper (voksne og pediatriske pasienter) og for de ulike godkjente epilepsiindikasjonene.

Bivirkninger i tabellform

Bivirkninger rapportert i kliniske studier (voksne, ungdom, barn og spedbarn >1 måned) eller fra erfaring etter markedsføring er vist i tabellen nedenfor, etter organsystem og frekvens. Bivirkningene er presentert etter synkende alvorlighetsgrad, og frekvensen er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

MedDRA organsystem	Frekvenskategori				
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
<u>Infeksiøse og parasittære sykdommer</u>	Nasofaryngitt			Infeksjon	
<u>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</u>			Trombocytopeni, leukopeni	Pancytopeni, nøytropeni, agranulocytose	
<u>Forstyrrelser i immunsystemet</u>				Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) ⁽¹⁾ , overfølsomhet (inkludert angioødem og anafylaksi)	
<u>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</u>		Anoreksi	Vekttap, vektøkning	Hyponatremi	
<u>Psykiatriske lidelser</u>		Depresjon, fiendtlighet/aggresjon, angst, søvnløshet, nervøsitet/irritabilitet	Selvmoordsforsøk, selvmordstanker, psykotisk lidelse, unormal atferd, hallusinasjoner, sinne, forvirringstilstand, panikkanfall, emosjonell labilitet/humørsvingninger, agitasjon	Gjennomført selvmord, personlighetsforstyrrelse, unormal tankegang, delirium	Tvangslidelse ⁽²⁾
<u>Nevrologiske sykdommer</u>	Somnolens, hodepine	Krampe, balanseforstyrrelse, svimmelhet, letargi, tremor	Amnesi, svekket hukommelse, unormal koordinasjon/ataksi, parestesi, konsentrasjonssvikt	Choreoathetosis, dyskinesi, hyperkinesi, forstyrrelser i gange, encefalopati, forverring av anfall, malignt nevroleptikasyndrom ⁽³⁾	
<u>Øyesykdommer</u>			Diplopi, uklart syn		
<u>Sykdommer i øre og labyrint</u>		Vertigo			
<u>Hjertesykdommer</u>				Forlenget QT i elektrokardiogram	
<u>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</u>		Hoste			
<u>Gastrointestinale sykdommer</u>		Abdominal smerte, diaré, dyspepsi, oppkast, kvalme		Pankreatitt	
<u>Sykdommer i lever og galleveier</u>			Unormale leverfunksjonstester	Leversvikt, hepatitt	

MedDRA organsystem	Frekvenskategori				
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
<u>Hud- og underhudssykdommer</u>		Utslett	Alopesi, eksem, kløe	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme	
<u>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</u>			Muskelsvakhet, myalgi	Rabdomyolyse og økt kreatinfosfokinase i blodet ⁽³⁾	
<u>Sykdommer i nyre og urinveier</u>				Akutt nyreskade	
<u>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</u>		Asteni/fatigue			
<u>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</u>			Skade		

⁽¹⁾ Se Beskrivelse av utvalgte bivirkninger.

⁽²⁾ Svært sjeldne tilfeller av utvikling av tvangslidelser (OCD) hos pasienter med underliggende historikk med OCD eller psykiatrisk sykdom er sett etter markedsføring.

⁽³⁾ Prevalensen er signifikant høyere hos japanske pasienter enn hos ikke-japanske pasienter.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Overfølsomhetsreaksjoner som omfatter flere organer

Overfølsomhetsreaksjoner som omfatter flere organer (også kjent som legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer, DRESS) er i sjeldne tilfeller rapportert hos pasienter behandlet med levetiracetam. Kliniske manifestasjoner kan utvikles 2 - 8 uker etter oppstart av behandling. Disse reaksjonene arter seg forskjellig, men feber, utslett, ansiktsødem, lymfadenopatii og/eller hematologiske abnormiteter er vanligvis tilstede og kan være forbundet med at forskjellige organsystemer er involvert, som oftest leveren. Hvis overfølsomhetsreaksjon som omfatter flere organer mistenkes, bør levetiracetam seponeres.

Risikoen for anoreksi er høyere når levetiracetam gis samtidig med topiramet.

I flere tilfeller av alopesi ble det sett bedring når levetiracetam ble seponert.

Beinmargssuppresjon ble funnet i noen av tilfellene av pancytopeni.

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

Pediatrik populasjon

Hos pasienter i alderen 1 måned opptil 4 år har totalt 190 pasienter fått behandling med levetiracetam i placebokontrollerte og åpne, forlengede studier. Seksti av disse pasientene ble behandlet med levetiracetam i placebokontrollerte studier. Hos pasienter i alderen 4-16 år har totalt 645 pasienter fått behandling med levetiracetam i placebokontrollerte og åpne, forlengede studier. 233 av disse pasientene ble behandlet med levetiracetam i placebokontrollerte studier. I begge disse aldersgruppene av barn er data supplert med erfaring fra bruk av levetiracetam etter markedsføring.

I tillegg er 101 spedbarn yngre enn 12 måneder eksponert i en sikkerhetsstudie etter markedsføring. Det er ikke gjort noen nye funn vedrørende sikkerheten av levetiracetam hos spedbarn yngre enn 12 måneder med epilepsi.

Bivirkningsprofilen for levetiracetam er generelt lik for de ulike aldersgruppene og for de ulike godkjente epilepsiindikasjonene. Sikkerhetsresultatene for pediatrike pasienter i placebokontrollerte kliniske studier var i samsvar med sikkerhetsprofilen for levetiracetam hos voksne, bortsett fra bivirkninger knyttet til atferd og psykiatiske lidelser, som forekom hyppigere hos barn enn hos voksne. Hos barn og ungdom i alderen 4-16 år, ble oppkast (svært vanlig, 11,2 %), agitasjon (vanlig, 3,4 %), humørsvingninger (vanlig, 2,1 %), emosjonell labilitet (vanlig, 1,7 %), aggresjon (vanlig, 8,2 %), unormal atferd (vanlig, 5,6 %), og letargi (vanlig, 3,9 %) hyppigere rapportert enn i andre aldersgrupper eller for den samlede sikkerhetsprofilen. Hos spedbarn og barn i alderen 1 måned opptil 4 år ble irritabilitet (svært vanlig, 11,7 %) og unormal koordinasjon (vanlig, 3,3 %) hyppigere rapportert enn i andre aldersgrupper eller for den samlede sikkerhetsprofilen.

I en dobbeltblind, placebokontrollert pediatrik sikkerhetsstudie med et "non-inferiority"-design ble kognitive og nevropsykologiske effekter av levetiracetam undersøkt hos barn i alderen 4-16 år med partielle epileptiske anfall. Det ble konkludert med at Keppra ikke var forskjellig ("non-inferior") fra placebo med hensyn til endring i score fra baseline for Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite i per-protokoll-populasjonen. Resultater knyttet til atferd og emosjonell funksjon tydet på en forverring av aggressiv atferd hos pasienter som ble behandlet med levetiracetam, målt på en standardisert og systematisk måte ved bruk av et validert verktøy (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Deltakere som fikk levetiracetam i den langvarige, åpne oppfølgingsstudien opplevde imidlertid i gjennomsnitt ingen forverring av atferd og emosjonell funksjon, nærmere bestemt var mål på aggressiv atferd ikke forverret fra baseline.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Somnolens, agitasjon, aggresjon, nedsatt bevissthetsnivå, nedsatt respirasjon og koma ble observert ved overdosering med Keppra.

Behandling av overdosering

Etter en akutt overdose kan magen tømmes ved hjelp av mageskylling eller fremkalling av brekninger. Det finnes ikke noe spesifikt antidot for levetiracetam. Behandling ved overdosering er symptomatisk og kan omfatte hemodialyse. Effektiviteten ved dialyseekstraksjon er 60 % for levetiracetam og 74 % for den primære metabolitten.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antiepileptika, diverse antiepileptika, ATC-kode: N03AX14.

Virkestoffet, levetiracetam, er et pyrrolidonderivat (S-enantiomer av alfa-etyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid), og er kjemisk sett ikke beslektet med virkestoffer med antiepileptisk effekt.

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen for levetiracetam er enda ikke helt klarlagt. Studier *in vitro* og *in vivo* tyder på at levetiracetam ikke endrer cellens basale egenskaper og normale nevrotransmisjon.

In vitro-studier viser at levetiracetam påvirker intraneuronale Ca^{2+} -nivåer ved delvis hemming av N-type Ca^{2+} -strømmer og ved å redusere frisetting av Ca^{2+} fra intraneuronale lagre. I tillegg vil det delvis reversere reduksjonen i GABA- og glysinstyrte strømmer induert av sink og beta-karboliner. Videre er det vist i *in vitro*-studier at levetiracetam bindes til et spesifikt sted i hjernevev hos gnagere. Dette bindingsstedet er det synaptiske vesikkelproteinet 2A, som antas å være involvert i vesikkelfusjon og eksocytose av neurotransmittere. I en audiogen epilepsimodell hos mus viser levetiracetam og beslektede analoger en rangordnet affinitet for binding til det synaptiske vesikkelproteinet 2A som korrelerer med potensen av deres antiepileptiske beskyttelse. Dette funnet antyder at interaksjonen mellom levetiracetam og det synaptiske vesikkelproteinet 2A ser ut til å medvirke til den antiepileptiske virkningsmekanismen av legemidlet.

Farmakodynamiske effekter

Levetiracetam gir beskyttelse i en lang rekke dyremodeller med partielle og primære generaliserte anfall uten å ha en pro-convulsiv virkning. Den primære metabolitten er inaktiv. Hos mennesker har virkningen ved tilstander med både partiell og generalisert epilepsi (epileptiform utladning / fotoparoksysmal respons) bekreftet den bredspektrede farmakologiske profilen til levetiracetam.

Klinisk effekt og sikkerhet

Tilleggsbehandling ved behandling av partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering hos voksne, ungdom, barn og spedbarn fra og med 1 måned.

Hos voksne ble effekten av levetiracetam vist i 3 dobbeltblinde, placebokontrollerte studier med 1000 mg, 2000 mg eller 3000 mg/dag fordelt på 2 doser, med en behandlingsvarighet på opptil 18 uker. I en samleanalyse ble frekvensen av partielle epileptiske anfall per uke redusert med 50 % eller mer fra baseline ved stabil dosering (12/14 uker) hos 27,7 %, 31,6 % og 41,3 % av pasientene som fikk henholdsvis 1000, 2000 eller 3000 mg levetiracetam, og hos 12,6 % av pasientene som fikk placebo.

Pediatrisk populasjon

Hos pediatriske pasienter (4-16 år) ble effekten av levetiracetam vist i en dobbeltblind, placebokontrollert studie med 198 pasienter, som hadde en behandlingsvarighet på 14 uker. I denne studien fikk pasientene levetiracetam som en fast dose på 60 mg/kg/dag (dosering to ganger daglig). Frekvensen av partielle epileptiske anfall per uke ble redusert med 50 % eller mer fra baseline hos 44,6 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam, og 19,6 % av pasientene som fikk placebo. Med fortsatt langtidsbehandling var 11,4 % av pasientene uten anfall i minst 6 måneder, og 7,2 % var uten anfall i minst 1 år.

Effekten av levetiracetam hos barn (1 måned opptil 4 år) ble fastlagt i en dobbeltblind, placebokontrollert studie med 116 pasienter og som varte i 5 dager. I denne studien ble det forskrevet en daglig dose på 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg eller 50 mg/kg mikstur, basert på pasientenes titreringsskjema ut fra alder. I studien ble det brukt en dose på 20 mg/kg/dag titrert til 40 mg/kg/dag til spedbarn fra 1 måned opptil 6 måneder og en dose på 25 mg/kg/dag titrert opptil 50 mg/kg/dag til spedbarn og barn fra 6 måneder opptil 4 år. Den totale daglige dosen ble fordelt på to doser. Det primære endepunktet for effekt var responsrate (prosentandel av pasientene som hadde en reduksjon i gjennomsnittlig daglig frekvens av partielle epileptiske anfall på ≥ 50 % fra baseline), vurdert av en blindet sentral leser ved bruk av et 48-timers video-EEG. I effektanalysene inngikk 109 pasienter som hadde minst 24-timers video-EEG fra både baseline- og evalueringsperioden. 43,6 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam og 19,6 % av pasientene som fikk placebo ble vurdert som respondere. Resultatene er konsistente på tvers av aldersgruppene. Med fortsatt langtidsbehandling var 8,6 % av pasientene anfallsfrie i minst 6 måneder og 7,8 % var anfallsfrie i minst 1 år.

35 spedbarn yngre enn 1 år med partielle epileptiske anfall er eksponert i placebokontrollerte kliniske studier der bare 13 var < 6 måneder.

Monoterapi ved behandling av pasienter fra og med 16 år med nylig diagnostisert partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering.

Effekten av levetiracetam som monoterapi ble vist i en dobbeltblind, parallellgruppe-, ekvivalensstudie av en karbamazepinformulering med kontrollert frisetting (CR) hos 576 pasienter på 16 år eller eldre med nylig diagnostisert epilepsi. Pasientene måtte ha uprovoserte partielle anfall eller bare generaliserte tonisk-kloniske anfall. Pasientene ble randomisert til karbamazepin CR 400–1200 mg/dag eller levetiracetam 1000–3000 mg/dag, og varigheten av behandlingen var på opptil 121 uker avhengig av responsen.

Seks måneder uten anfall ble oppnådd hos 73,0 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam, og 72,8 % av pasientene som ble behandlet med karbamazepin CR. Den justerte absolutte forskjellen mellom behandlingene var 0,2 % (95 % KI: -7,8 8,2). Mer enn halvparten av pasientene var uten anfall etter 12 måneder (56,6 % og 58,5 % av pasientene for henholdsvis levetiracetam og karbamazepin CR).

I en studie som gjenspeilet klinisk praksis kunne samtidig bruk av antiepileptika seponeres hos et begrenset antall pasienter som responderte på tilleggsbehandling med levetiracetam (36 av 69 voksne pasienter).

Tilleggsbehandling ved behandling av myoklone anfall hos voksne og ungdom fra og med 12 år med juvenil myoklon epilepsi.

Effekten av levetiracetam ble vist i en dobbeltblind, placebokontrollert studie over 16 uker hos pasienter på 12 år eller eldre med idiopatisk generalisert epilepsi med myoklone anfall i ulike syndromer. De fleste av pasientene hadde juvenil myoklon epilepsi.

I denne studien ble levetiracetamdosen på 3000 mg/dag fordelt på 2 doser.

Antall dager med myoklone anfall per uke ble redusert med minst 50 % hos 58,3 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam, og 23,3 % av pasientene som fikk placebo. Med fortsatt langvarig behandling var 28,6 % av pasientene uten myoklone anfall i minst 6 måneder, og 21,0 % var uten myoklone anfall i minst 1 år.

Tilleggsbehandling ved behandling av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall hos voksne og ungdom fra og med 12 år med idiopatisk generalisert epilepsi.

Effekten av levetiracetam ble vist i en dobbeltblind placebokontrollert studie over 24 uker hos en pasientgruppe bestående av voksne, ungdom og et begrenset antall barn med idiopatisk generalisert epilepsi med primære generaliserte tonisk-kloniske anfall i ulike syndromer (juvenil myoklon epilepsi, juvenil absense-epilepsi, absense-epilepsi i barnealder, eller epilepsi med Grand Mal-anfall ved oppvåkning). I denne studien var dosen med levetiracetam 3000 mg/dag for voksne og ungdom eller 60 mg/kg/dag for barn fordelt på 2 doser.

Hyppigheten av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall per uke ble redusert med 50 % eller mer hos 72,2 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam og 45,2 % av pasientene som fikk placebo. Med fortsatt langvarig behandling var 47,4 % av pasientene uten tonisk-kloniske anfall i minst 6 måneder, og 31,5 % var uten tonisk-kloniske anfall i minst 1 år.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Levetiracetam er en lett oppløselig og permeabel forbindelse. Den farmakokinetiske profilen er lineær med liten variasjon hos det enkelte individ og mellom individer. Det vises ingen endringer i clearance etter gjentatt dosering. Det er ikke holdepunkter for noen relevant kjønns-, rase- eller døgnvariasjon. Den farmakokinetiske profilen er sammenlignbar hos friske frivillige forsøkspersoner og hos pasienter med epilepsi.

På grunn av en fullstendig og lineær absorpsjon kan plasmanivåene forutsies ut fra oral dose av levetiracetam uttrykt som mg/kg kroppsvekt. Det er derfor ikke behov for monitorering av plasmakonsentrasjonen av levetiracetam.

En signifikant korrelasjon mellom spytt- og plasmakonsentrasjoner er sett hos voksne og barn (forholdet spytt-/plasmakonsentrasjoner var fra 1 til 1,7 for den orale tablett og etter 4 timer ved inntak av den orale oppløsningen).

Voksne og ungdom

Absorpsjon

Levetiracetam absorberes raskt etter oralt inntak. Den absolutte orale biotilgjengeligheten er nesten 100 %.

Maksimale plasmakonsentrasjoner (C_{max}) oppnås 1,3 timer etter inntak. Stabilt plasmanivå (steady state) oppnås etter to dager med dosering to ganger daglig.

Maksimale konsentrasjoner (C_{max}) er normalt 31 og 43 µg/ml etter henholdsvis én enkelt dose på 1000 mg og gjentatt dosering 1000 mg to ganger daglig.

Absorpsjonens omfang er doseuavhengig og endres ikke ved matinntak.

Distribusjon

Det foreligger ikke data om fordeling til vev hos mennesker.

Verken levetiracetam eller hovedmetabolitten bindes signifikant til plasmaproteiner (< 10 %).

Fordelingsvolumet for levetiracetam er ca. 0,5 til 0,7 l/kg, en verdi som ligger nær det totale volumet av kroppsvæske.

Biotransformasjon

Levetiracetam metaboliseres ikke i uttalt grad hos mennesker. Den viktigste metabolismeveien (24 % av dosen) er enzymatisk hydrolyse av acetamidgruppen. Dannelse av den primære metabolitten, ucb L057 er ikke avhengig av hepatiske cytokrom P450-isoformer. Hydrolyse av acetamidgruppen var målbar i en lang rekke vev, inkludert blodceller. Metabolitten ucb L057 er farmakologisk inaktiv.

To mindre metabolitter ble også identifisert. Én ble dannet ved hydroksylering av pyrrolidonringen (1,6 % av dosen), den andre gjennom åpning av pyrrolidonringen (0,9 % av dosen).

Andre uidentifiserte komponenter utgjorde kun 0,6 % av dosen.

In vivo ble det ikke påvist enantiomerisk omdannelse verken av levetiracetam eller den primære metabolitten.

In vitro er det vist at levetiracetam og dets primære metabolitt ikke hemmer de viktigste cytokrom P450-isoformene (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 1A2) i human lever, glukuronyltransferase (UGT1A1 og UGT1A6) og epoksidhydroksylaseaktivitet. Levetiracetam påvirker dessuten ikke *in vitro*-glukuronidering av valproinsyre.

Levetiracetam hadde liten eller ingen effekt på CYP1A2, SULT1E1 eller UGT1A1 i humane hepatocytter i kultur. Levetiracetam forårsaket en svak induksjon av CYP2B6 og CYP3A4. *In vitro*-data og *in vivo*-data vedrørende interaksjoner med orale antikonseptiva, digoksin og warfarin tyder på at det ikke kan forventes noen signifikant enzyminduksjon *in vivo*. Interaksjon mellom Keppra og andre legemidler er derfor ikke sannsynlig.

Eliminasjon

Halveringstiden for levetiracetam hos voksne er 7 ± 1 timer og påvirkes verken av dose, administrasjonsmåte eller gjentatt dosering. Totalclearance var gjennomsnittlig 0,96 ml/min/kg.

Utskillelse skjer primært via urin. Dette utgjør gjennomsnittlig 95 % av dosen (ca. 93 % av dosen ble utskilt innen 48 timer). Eliminering via fæces utgjør kun 0,3 % av dosen.

Kumulativ renal utskillelse av levetiracetam og dets primære metabolitt i løpet av de første 48 timene utgjør henholdsvis 66 % og 24 % av dosen.

Renal clearance av levetiracetam og ucb L057 er henholdsvis 0,6 og 4,2 ml/min/kg, noe som tyder på at levetiracetam utskilles ved glomerulær filtrasjon og etterfølgende tubulær reabsorpsjon og at den primære metabolitten også skilles ut ved aktiv tubulær sekresjon i tillegg til glomerulær filtrasjon. Elimineringen av levetiracetam er korrelert til kreatininclearance.

Eldre

Hos eldre øker halveringstiden med ca. 40 % (10-11 timer). Dette er relatert til nedsatt nyrefunksjon i denne populasjonen (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Tilsynelatende totalclearance av både levetiracetam og dets primære metabolitt er korrelert til kreatininclearance. Det anbefales derfor å justere den daglige vedlikeholdsdosen av Keppra hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon basert på kreatininclearance (se pkt. 4.2).

Hos voksne pasienter med anurisk terminal nyresykdom var halveringstiden mellom og innenfor dialyseperiodene henholdsvis ca. 25 og 3,1 timer.

Den fraksjonelle elimineringen av levetiracetam var 51 % under et karakteristisk 4-timers dialyseforløp.

Nedsatt leverfunksjon

Hos personer med lett og moderat nedsatt leverfunksjon var det ingen relevant endring i clearance av levetiracetam. Hos de fleste personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon var clearance av levetiracetam redusert med mer enn 50 % på grunn av samtidig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

Barn (4-12 år)

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

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

Spedbarn og barn (1 måned-4 år)

Etter inntak av en enkeltdose (20 mg/kg) 100 mg/ml mikstur til barn med epilepsi (1 måned-4 år), ble levetiracetam raskt absorbert, og maksimal plasmakonsentrasjon ble observert ca. 1 time etter dosering. Farmakokinetikkresultatene indikerte at halveringstiden var kortere (5,3 t) enn for voksne (7,2 t) og tilsynelatende clearance var høyere (1,5 ml/min/kg) enn for voksne (0,96 ml/min/kg).

I analyser av populasjonsfarmakokinetikk utført hos pasienter i alderen 1 måned til 16 år, var det en signifikant korrelasjon mellom kroppsvekt og tilsynelatende clearance (clearance økte med kroppsvekten) og tilsynelatende distribusjonsvolum. Alder påvirket også begge parametrene. Denne effekten var uttalt for de yngste spedbarna og avtok med økende alder, for å bli ubetydelig rundt 4 årsalderen.

I begge analysene av populasjonsfarmakokinetikk var det en ca. 20 % økning i tilsynelatende clearance av levetiracetam når det ble administrert sammen med et enzyminduserende antiepileptikum.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet og karsinogent potensial.

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

Det ble ikke sett bivirkninger på fertilitet eller reproduksjonsevne hos hann- eller hunnrotter ved doser på opptil 1800 mg/kg/dag (6 ganger maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m² eller eksponering) hos foreldre eller F1-generasjonen.

To studier av embryoføtal utvikling ble utført hos rotter med doser på 400, 1200 og 3600 mg/kg/dag. Ved 3600 mg/kg/dag ble det, i kun én av de to studiene, sett en lett reduksjon i fostervekt som var forbundet med en marginal økning i skjelettendringer / mindre anomalier. Det var ingen effekt på embryomortalitet og ingen økt insidens av misdannelser. NOAEL ("No Observed Adverse Effect Level") var 3600 mg/kg/dag for drektige hunnrotter (12 ganger maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m²) og 1200 mg/kg/dag for fostrene.

Fire studier av embryoføtal utvikling ble utført hos kanin med dosene 200, 600, 800, 1200 og 1800 mg/kg/dag. Ved dosenivået 1800 mg/kg/dag ble det induisert en markert toksisitet hos morydyrene og en reduksjon i fostervekt som var forbundet med økt insidens av foster med kardiovaskulære-/skjelettanomalier. NOAEL var <200 mg/kg/dag for morydyrene og 200 mg/kg/dag for fostrene (tilsvarende maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m²).

En studie av peri- og postnatal utvikling ble utført hos rotter med levetiracetamdoser på 70, 350 og 1800 mg/kg/dag. NOAEL var ≥1800 mg/kg/dag for F0-hunnene og for overlevelse, vekst og utvikling for F1-avkommet opptil ablaktasjon (6 ganger maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m²).

I neonatale og juvenile dyrestudier med rotter og hunder ble det ikke sett bivirkninger i noen av standardendepunktene for utvikling og modning ved doser opptil 1800 mg/kg/dag (6–17 ganger maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m²).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Krysskarmellosenatrium

Makrogol 6000

Silika, kolloidal vannfri

Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol, delvis hydrolysert

Titandioksid (E 171)

Makrogol 3350

Talkum

Paraoransje-aluminiumlakk (E 110)

Jernoksid, rødt (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/PVC-blistere i esker som inneholder 20, 30, 50, 60, 80 eller 100 filmdrasjerte tabletter og flerpakninger som inneholder 200 (2 pakninger à 100) filmdrasjerte tabletter.

Perforerte endoseblistere av aluminium/PVC i esker som inneholder 100 x 1 filmdrasjert tablett.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. september 2000

Dato for siste fornyelse: 20. august 2015

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Keppra 1000 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1000 mg levetiracetam.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Hvit, 19 mm, avlang, med delestrek og preget med koden "ucb" og "1000" på den ene siden.

Delestreken er kun for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tablett, og ikke for å dele den i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Keppra er indisert som monoterapi ved behandling av partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering hos voksne og ungdom over 16 år med nylig diagnostisert epilepsi.

Keppra er indisert som tilleggsbehandling

- ved behandling av partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering hos voksne, ungdom, barn og spedbarn fra 1 måned.
- ved behandling av myoklone anfall hos voksne og ungdom fra 12 år med juvenil myoklon epilepsi.
- ved behandling av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall hos voksne og ungdom fra 12 år med idiopatisk generalisert epilepsi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Partielle epileptiske anfall

Den anbefalte doseringen for monoterapi (fra og med 16 år) og tilleggsbehandling er den samme, som skissert nedenfor.

Alle indikasjoner

Voksne (≥ 18 år) og ungdom (12 til 17 år) som veier 50 kg eller mer

Den terapeutiske startdosen er 500 mg to ganger daglig. Denne dosen kan gis fra første behandlingsdag. En lavere startdose på 250 mg to ganger daglig kan imidlertid gis basert på legens vurdering av reduksjon av anfall kontra potensielle bivirkninger. Denne kan økes til 500 mg to ganger daglig etter to uker.

Avhengig av klinisk effekt og tolerabilitet, kan den daglige dosen økes til 1500 mg to ganger daglig. Endringer av dosen kan gjøres ved økning eller reduksjon med 250 mg eller 500 mg to ganger daglig hver andre til fjerde uke.

Ungdom (12 til 17 år) som veier under 50 kg og barn fra og med 1 måned

Legen bør forskrive den mest hensiktsmessige legemiddelformen, pakningen og styrken i henhold til vekt, alder og dose. Se avsnittet *Pediatrisk populasjon* for doseringssjusteringer basert på vekt.

Seponering

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

Spesielle populasjoner

Eldre (65 år og eldre)

Justering av dosen anbefales hos eldre med nedsatt nyrefunksjon (se "Nedsatt nyrefunksjon" nedenfor).

Nedsatt nyrefunksjon

Døgndosen tilpasses individuelt til nyrefunksjonen.

For voksne pasienter, se tabellen nedenfor og juster dosen som angitt. For å bruke denne doseringstabellen er det nødvendig å beregne pasientens kreatininclearance (CL_{cr}) i ml/min. For voksne og ungdom som veier 50 kg eller mer kan CL_{cr} i ml/min beregnes ut fra serumkreatinin (mg/dl) ved å bruke følgende formel:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{alder (år)}] \times \text{vekt (kg)}}{72 \times \text{serumkreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ for kvinner})$$

CL_{cr} justeres deretter i henhold til kroppsoverflate (BSA) på følgende måte:

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

Dosejusteringer for voksne og ungdom som veier mer enn 50 kg og som har nedsatt nyrefunksjon:

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

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

⁽²⁾ Etter dialyse anbefales 250 til 500 mg som supplerende dose.

Hos barn med nedsatt nyrefunksjon må levetiracetamdosen justeres på grunnlag av nyrefunksjonen, ettersom clearance av levetiracetam er relatert til nyrefunksjon. Denne anbefalingen er basert på en studie av voksne pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

For yngre ungdom, barn og spedbarn kan CL_{cr} i ml/min/1,73 m² beregnes ut fra serumkreatinin (mg/dl) ved å bruke følgende formel (Schwartz-formelen):

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

$k_s=0,45$ for terminfødte spedbarn opptil 1 år, $k_s=0,55$ for barn opptil 13 år og for jenter i ungdomsalder, $k_s=0,7$ for gutter i ungdomsalder.

Dosejustering for spedbarn, barn og ungdom som veier mindre enn 50 kg og som har nedsatt nyrefunksjon:

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

⁽¹⁾ Keppra mikstur bør brukes ved doser under 250 mg, ved doser som ikke er delbare med 250 mg, dvs. når doseringsanbefalingene ikke kan oppnås ved å ta flere tabletter, og til pasienter som ikke er i stand til å svelge tabletter.

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

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

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

⁽⁵⁾ Etter dialyse anbefales 5 til 10 mg/kg (0,05–0,10 ml/kg) som supplerende dose.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, kan kreatininclearance underestimere nedsatt nyrefunksjon. En reduksjon av den daglige vedlikeholdsdosen på 50 % anbefales derfor når kreatininclearance er < 60 ml/min/1,73 m².

Pediatriisk populasjon

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

Tablettformuleringen er ikke tilpasset bruk hos spedbarn og barn under 6 år. Keppra mikstur er legemiddelformen som foretrekkes til denne gruppen. Dessuten er de tilgjengelige tablettstyrkene ikke egnet til innledende behandling hos barn som veier mindre enn 25 kg, til pasienter som ikke er i stand til å svelge tabletter eller til administrering av doser under 250 mg. I alle disse tilfellene bør Keppra mikstur brukes.

Monoterapi

Sikkerhet og effekt av behandling med Keppra som monoterapi hos barn og ungdom under 16 år har ikke blitt fastslått.

Det er ingen tilgjengelige data.

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

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

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

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

Til barn fra og med 6 år: Keppra mikstur, oppløsning bør brukes ved doser under 250 mg, ved doser som ikke er delbare med 250 mg, dvs. når doseringsanbefalingene ikke kan oppnås ved å ta flere tabletter, og til pasienter som ikke er i stand til å svelge tabletter.

Den laveste dosen som gir effekt bør brukes for alle indikasjoner. Startdosen til barn og ungdom på 25 kg bør være 250 mg to ganger daglig med en maksimal dose på 750 mg to ganger daglig.

Dosen til barn som veier 50 kg eller mer er den samme som til voksne for alle indikasjoner. Se avsnittet ovenfor om *Voksne (≥ 18 år) og ungdom (12 til 17 år) som veier 50 kg eller mer* for alle indikasjoner.

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

Miksturen er legemiddelformen som skal brukes til spedbarn.

Administrasjonsmåte

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

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller andre pyrrolidonderivater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt nyrefunksjon

Bruk av levetiracetam til pasienter med nedsatt nyrefunksjon kan kreve dosejusteringer. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon anbefales en vurdering av nyrefunksjonen før valg av dose (se pkt. 4.2).

Akutt nyreskade

Bruk av levetiracetam har i svært sjeldne tilfeller vært forbundet med akutt nyreskade, der tiden til det har oppstått har vært fra noen få dager til flere måneder.

Blodcelletelling

Sjeldne tilfeller av nedsatt blodcelletall (nøytropeni, agranulocytose, leukopeni, trombocytopeni og pancytopeni) er beskrevet i forbindelse med administrering av levetiracetam, vanligvis i begynnelsen av behandlingen. Fullstendig blodcelletelling anbefales hos pasienter som opplever betydelig svekkelse, feber, gjentatte infeksjoner eller koagulasjonsforstyrrelser (pkt. 4.8).

Selv mord

Selv mord, selvmordsforsøk, selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd er rapportert hos pasienter som behandles med antiepileptiske legemidler (inkludert levetiracetam). I en metaanalyse av randomiserte, placebokontrollerte studier med antiepileptika er det vist en liten økning i risiko for selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent.

Pasientene bør derfor overvåkes for tegn på depresjon og/eller selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd, og nødvendig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å søke medisinsk hjelp dersom det oppstår tegn på depresjon og/eller selvmordstanker eller selvmordsrelatert atferd.

Unormal og aggressiv atferd

Levetiracetam kan forårsake psykotiske symptomer og atferdsforstyrrelser, inkludert irritabilitet og aggressivitet. Pasienter som behandles med levetiracetam bør overvåkes for utvikling av psykiatriske tegn som tyder på viktige endringer i sinnsstemning og/eller personlighet. Dersom det legges merke til slik atferd, bør tilpasning av behandlingen eller gradvis seponering vurderes. Hvis seponering av behandlingen vurderes, se pkt. 4.2.

Forverring av anfall

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

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

Forlengelse av QT-intervall i elektrokardiogram

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

Pediatrik populasjon

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

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

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Antiepileptika

Data fra kliniske studier med voksne før markedsføring tyder på at levetiracetam ikke påvirker serumkonsentrasjonen av andre antiepileptika (fenytoin, karbamazepin, valproat, fenobarbital, lamotrigin, gabapentin og primidon), og at disse antiepileptika ikke påvirker levetiracetams farmakokinetikk.

Som hos voksne er det ingen klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner hos barn som får opptil 60 mg/kg/dag levetiracetam.

En retrospektiv vurdering av farmakokinetiske interaksjoner hos barn og ungdom med epilepsi (417 år) bekreftet at tilleggshandling med oral administrering av levetiracetam ikke påvirket steady state-serumkonsentrasjonene av samtidig administrert karbamazepin og valproat. Data antyd

imidlertid en økning av levetiracetamclearance på 20 % hos barn som tar enzyminduserende antiepileptika. Dosejustering er ikke nødvendig.

Probenecid

Det er vist at probenecid (500 mg fire ganger daglig), en forbindelse som blokkerer den tubulære sekresjonen i nyrene, hemmer renal utskillelse av den primære metabolitten, men ikke av levetiracetam. Konsentrasjonen av denne metabolitten holder seg likevel lav.

Metotreksat

Det er rapportert at samtidig administrering av levetiracetam og metotreksat reduserer clearance av metotreksat, noe som fører til økt/forlenget konsentrasjon av metotreksat i blodet, til potensielt toksiske nivåer. Blodkonsentrasjonene av metotreksat og levetiracetam bør overvåkes nøye hos pasienter som får samtidig behandling med disse to legemidlene.

Orale antikonseptiva og andre farmakokinetiske interaksjoner

Levetiracetam 1000 mg daglig påvirket ikke farmakokinetikken til orale antikonseptiva (etinylostradiol og levonorgestrel). Endokrine parametre (luteiniserende hormon og progesteron) ble ikke endret. Levetiracetam 2000 mg daglig påvirket ikke farmakokinetikken til digoksin og warfarin. Protrombintider ble ikke endret. Samtidig inntak av digoksin, orale antikonseptiva og warfarin påvirket ikke levetiracetams farmakokinetikk.

Laksantia

Det er rapportert enkelttilfeller av nedsatt effekt av levetiracetam når det osmotisk virkende lakserende midlet makrogol er gitt samtidig med oralt levetiracetam. Makrogol bør derfor ikke tas oralt i én time før og én time etter inntak av levetiracetam.

Mat og alkohol

Absorpsjonen av levetiracetam ble ikke endret ved matinntak, men absorpsjonshastigheten ble noe redusert.

Det foreligger ingen data vedrørende interaksjon mellom levetiracetam og alkohol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Råd fra spesialist bør gis til fertile kvinner. Behandling med levetiracetam bør revurderes når en kvinne planlegger å bli gravid. Som med alle antiepileptika, skal plutselig seponering av levetiracetam unngås, da dette kan føre til gjennombruddsanfall som kan få alvorlige konsekvenser for kvinnen og det ufødte barnet. Monoterapi bør foretrekkes så sant det er mulig, fordi behandling med flere antiepileptika kan være forbundet med høyere risiko for medfødte misdannelser enn monoterapi, avhengig av de aktuelle antiepileptika.

Graviditet

En stor mengde data innhentet etter markedsføring for kvinner som ble eksponert for levetiracetam monoterapi (flere enn 1800, og hos flere enn 1500 av disse skjedde eksponeringen i løpet av første trimester) tyder ikke på økt risiko for større medfødte misdannelser. Det finnes begrenset dokumentasjon vedrørende nevrologisk utvikling hos barn som har vært eksponert for levetiracetam monoterapi *in utero*. Data fra to observasjonelle populasjonsbaserte registerstudier utført med stort sett samme datasett fra de nordiske landene og som inkluderte flere enn 1000 barn født av kvinner med epilepsi og som prenatalt ble eksponert for levetiracetam monoterapi, viser ikke en økt risiko for autismespekterforstyrrelser eller utviklingshemming sammenlignet med barn født av kvinner med epilepsi der barnet ikke ble eksponert for et antiepileptikum *in utero*. Gjennomsnittlig oppfølgingstid for barn i levetiracetamgruppen var kortere enn for gruppen av barn som ikke var eksponert for noe antiepileptikum (f.eks. 4,4 år mot 6,8 år i én av studiene).

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

Fysiologiske forandringer under svangerskapet kan påvirke konsentrasjonen av levetiracetam. Det er observert nedsatt plasmakonsentrasjon av levetiracetam under graviditet. Denne reduksjonen er mer uttalt under tredje trimester (inntil 60 % av baselinekonsentrasjon før graviditet). Gravide kvinner som behandles med levetiracetam må sikres riktig klinisk behandling.

Amming

Levetiracetam skilles ut i morsmelk hos mennesker. Amming anbefales derfor ikke. Dersom det er behov for levetiracetambehandling under amming, bør imidlertid nytte/risiko av behandlingen vurderes opp mot betydningen av amming.

Fertilitet

Det ble ikke sett noen påvirkning på fertilitet i dyrestudier (se pkt. 5.3). Det finnes ingen kliniske data, og risikoen for mennesker er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Levetiracetam har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Den individuelle følsomheten varierer, og noen pasienter kan derfor oppleve søvnighet eller andre symptomer relatert til sentralnervesystemet, spesielt i begynnelsen av behandlingen eller etter doseøkning. Forsiktighet anbefales derfor hos disse pasientene ved utføring av krevende oppgaver, f.eks. bilkjøring eller betjening av maskiner. Pasienter bør ikke kjøre eller bruke maskiner før det er fastslått at deres evne til å utføre slike aktiviteter ikke blir påvirket.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene var nasofaryngitt, somnolens, hodepine, fatigue og svimmelhet. Bivirkningsprofilen som er presentert nedenfor er basert på analysen av sammenslåtte data fra placebokontrollerte kliniske studier for alle indikasjoner som er undersøkt, med totalt 3416 pasienter som ble behandlet med levetiracetam. Disse dataene er supplert med data fra bruk av levetiracetam i tilsvarende åpne, forlengede studier, i tillegg til erfaring etter markedsføring. Sikkerhetsprofilen for levetiracetam er generelt lik for ulike aldersgrupper (voksne og pediatriske pasienter) og for de ulike godkjente epilepsiindikasjonene.

Bivirkninger i tabellform

Bivirkninger rapportert i kliniske studier (voksne, ungdom, barn og spedbarn >1 måned) eller fra erfaring etter markedsføring er vist i tabellen nedenfor, etter organsystem og frekvens. Bivirkningene er presentert etter synkende alvorlighetsgrad, og frekvensen er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\,000$).

<u>MedDRA organsystem</u>	<u>Frekvenskategori</u>				
	<u>Svært vanlige</u>	<u>Vanlige</u>	<u>Mindre vanlige</u>	<u>Sjeldne</u>	
<u>Infeksiøse og parasittære sykdommer</u>	Nasofaryngitt			Infeksjon	
<u>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</u>			Trombocytopeni, leukopeni	Pancytopeni, nøytropeni, agranulocytose	
<u>Forstyrrelser i immunsystemet</u>				Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) ⁽¹⁾ , overfølsomhet (inkludert angioødem og anafylaksi)	

MedDRA organsystem	Frekvenskategori				
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
<u>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</u>		Anoreksi	Vekttap, vektøkning	Hyponatremi	
<u>Psykiatriske lidelser</u>		Depresjon, fiendtlighet/aggresjon, angst, søvnløshet, nervøsitet/irritabilitet	Selvmondsforsøk, selvmordstanker, psykotisk lidelse, unormal atferd, hallusinasjoner, sinne, forvirringstilstand, panikkanfall, emosjonell labilitet/humørsvingninger, agitasjon	Gjennomført selvmord, personlighetsforstyrrelse, unormal tankegang, delirium	Tvangslidelse ⁽²⁾
<u>Nevrologiske sykdommer</u>	Somnolens, hodepine	Krampe, balanseforstyrrelse, svimmelhet, letargi, tremor	Amnesi, svekket hukommelse, unormal koordinasjon/ataksi, parestesi, konsentrasjonssvikt	Choreoathetosis, dyskinesi, hyperkinesi, forstyrrelser i gange, encefalopati, forverring av anfall, malignt nevroleptikasyndrom ⁽³⁾	
<u>Øyesykdommer</u>			Diplopi, uklart syn		
<u>Sykdommer i øre og labyrint</u>		Vertigo			
<u>Hjertesykdommer</u>				Forlenget QT i elektrokardiogram	
<u>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</u>		Hoste			
<u>Gastrointestinale sykdommer</u>		Abdominal smerte, diaré, dyspepsi, oppkast, kvalme		Pankreatitt	
<u>Sykdommer i lever og galleveier</u>			Unormale leverfunksjonstester	Leversvikt, hepatitt	
<u>Hud- og underhudssykdommer</u>		Utslett	Alopesi, eksem, kløe	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme	
<u>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</u>			Muskelsvakhet, myalgi	Rabdomyolyse og økt kreatinfosfokinase i blodet ⁽³⁾	
<u>Sykdommer i nyre og urinveier</u>				Akutt nyreskade	
<u>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</u>		Asteni/fatigue			
<u>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</u>			Skade		

⁽¹⁾ Se Beskrivelse av utvalgte bivirkninger.

(2) Svært sjeldne tilfeller av utvikling av tvangslidelser (OCD) hos pasienter med underliggende historikk med OCD eller psykiatrisk sykdom er sett etter markedsføring.

(3) Prevalensen er signifikant høyere hos japanske pasienter enn hos ikke-japanske pasienter.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Overfølsomhetsreaksjoner som omfatter flere organer

Overfølsomhetsreaksjoner som omfatter flere organer (også kjent som legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer, DRESS) er i sjeldne tilfeller rapportert hos pasienter behandlet med levetiracetam. Kliniske manifestasjoner kan utvikles 2 - 8 uker etter oppstart av behandling. Disse reaksjonene arter seg forskjellig, men feber, utslett, ansiktsødem, lymfadenopatis og/eller hematologiske abnormiteter er vanligvis tilstede og kan være forbundet med at forskjellige organsystemer er involvert, som oftest leveren. Hvis overfølsomhetsreaksjon som omfatter flere organer mistenkes, bør levetiracetam seponeres.

Risikoen for anoreksi er høyere når levetiracetam gis samtidig med topiramet.

I flere tilfeller av alopesi ble det sett bedring når levetiracetam ble seponert.

Beinmargssuppresjon ble funnet i noen av tilfellene av pancytopeni.

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

Pediatrisk populasjon

Hos pasienter i alderen 1 måned opptil 4 år har totalt 190 pasienter fått behandling med levetiracetam i placebokontrollerte og åpne, forlengede studier. Seksti av disse pasientene ble behandlet med levetiracetam i placebokontrollerte studier. Hos pasienter i alderen 4-16 år har totalt 645 pasienter fått behandling med levetiracetam i placebokontrollerte og åpne, forlengede studier. 233 av disse pasientene ble behandlet med levetiracetam i placebokontrollerte studier. I begge disse aldersgruppene av barn er data supplert med erfaring fra bruk av levetiracetam etter markedsføring.

I tillegg er 101 spedbarn yngre enn 12 måneder eksponert i en sikkerhetsstudie etter markedsføring. Det er ikke gjort noen nye funn vedrørende sikkerheten av levetiracetam hos spedbarn yngre enn 12 måneder med epilepsi.

Bivirkningsprofilen for levetiracetam er generelt lik for de ulike aldersgruppene og for de ulike godkjente epilepsiindikasjonene. Sikkerhetsresultatene for pediatriske pasienter i placebokontrollerte kliniske studier var i samsvar med sikkerhetsprofilen for levetiracetam hos voksne, bortsett fra bivirkninger knyttet til atferd og psykiatriske lidelser, som forekom hyppigere hos barn enn hos voksne. Hos barn og ungdom i alderen 4-16 år, ble oppkast (svært vanlig, 11,2 %), agitasjon (vanlig, 3,4 %), humørsvingninger (vanlig, 2,1 %), emosjonell labilitet (vanlig, 1,7 %), aggresjon (vanlig, 8,2 %), unormal atferd (vanlig, 5,6 %), og letargi (vanlig, 3,9 %) hyppigere rapportert enn i andre aldersgrupper eller for den samlede sikkerhetsprofilen. Hos spedbarn og barn i alderen 1 måned opptil 4 år ble irritabilitet (svært vanlig, 11,7 %) og unormal koordinasjon (vanlig, 3,3 %) hyppigere rapportert enn i andre aldersgrupper eller for den samlede sikkerhetsprofilen.

I en dobbeltblind, placebokontrollert pediatrisk sikkerhetsstudie med et "non-inferiority"-design ble kognitive og nevropsykologiske effekter av levetiracetam undersøkt hos barn i alderen 4-16 år med partielle epileptiske anfall. Det ble konkludert med at Keppra ikke var forskjellig ("non-inferior") fra placebo med hensyn til endring i score fra baseline for Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite i per-protokoll-populasjonen. Resultater knyttet til atferd og emosjonell funksjon tydet på en forverring av aggressiv atferd hos pasienter som ble behandlet med levetiracetam, målt på en standardisert og systematisk måte ved bruk av et validert verktøy (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Deltakere som fikk levetiracetam i den langvarige, åpne oppfølgingsstudien opplevde imidlertid i gjennomsnitt ingen forverring av atferd og emosjonell funksjon, nærmere bestemt var mål på aggressiv atferd ikke forverret fra baseline.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Somnolens, agitasjon, aggresjon, nedsatt bevissthetsnivå, nedsatt respirasjon og koma ble observert ved overdosering med Keppra.

Behandling av overdosering

Etter en akutt overdose kan magen tømmes ved hjelp av mageskylling eller fremkalling av brekninger. Det finnes ikke noe spesifikt antidot for levetiracetam. Behandling ved overdosering er symptomatisk og kan omfatte hemodialyse. Effektiviteten ved dialyseekstraksjon er 60 % for levetiracetam og 74 % for den primære metabolitten.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antiepileptika, diverse antiepileptika, ATC-kode: N03AX14.

Virkestoffet, levetiracetam, er et pyrrolidonderivat (S-enantiomer av alfa-etyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid), og er kjemisk sett ikke beslektet med virkestoffer med antiepileptisk effekt.

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen for levetiracetam er enda ikke helt klarlagt. Studier *in vitro* og *in vivo* tyder på at levetiracetam ikke endrer cellens basale egenskaper og normale nevrotransmisjon. *In vitro*-studier viser at levetiracetam påvirker intranevronele Ca^{2+} -nivåer ved delvis hemming av N-type Ca^{2+} -strømmer og ved å redusere frisetting av Ca^{2+} fra intranevronele lagre. I tillegg vil det delvis reversere reduksjonen i GABA- og glysinstyrte strømmer induisert av sink og beta-karboliner. Videre er det vist i *in vitro*-studier at levetiracetam bindes til et spesifikt sted i hjernevev hos gnagere. Dette bindingsstedet er det synaptiske vesikkelproteinet 2A, som antas å være involvert i vesikkelfusjon og eksocytose av nevrotransmittere. I en audiogen epilepsimodell hos mus viser levetiracetam og beslektede analoger en rangordnet affinitet for binding til det synaptiske vesikkelproteinet 2A som korrelerer med potensen av deres antiepileptiske beskyttelse. Dette funnet antyder at interaksjonen mellom levetiracetam og det synaptiske vesikkelproteinet 2A ser ut til å medvirke til den antiepileptiske virkningsmekanismen av legemidlet.

Farmakodynamiske effekter

Levetiracetam gir beskyttelse i en lang rekke dyremodeller med partielle og primære generaliserte anfall uten å ha en pro-konvulsiv virkning. Den primære metabolitten er inaktiv. Hos mennesker har virkningen ved tilstander med både partiell og generalisert epilepsi (epileptiform utladning / fotoparoksysmal respons) bekreftet den bredspektrede farmakologiske profilen til levetiracetam.

Klinisk effekt og sikkerhet

Tilleggsbehandling ved behandling av partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering hos voksne, ungdom, barn og spedbarn fra og med 1 måned.

Hos voksne ble effekten av levetiracetam vist i 3 dobbeltblinde, placebokontrollerte studier med 1000 mg, 2000 mg eller 3000 mg/dag fordelt på 2 doser, med en behandlingsvarighet på opptil 18 uker. I en samleanalyse ble frekvensen av partielle epileptiske anfall per uke redusert med 50 % eller mer fra baseline ved stabil dosering (12/14 uker) hos 27,7 %, 31,6 % og 41,3 % av pasientene som fikk henholdsvis 1000, 2000 eller 3000 mg levetiracetam, og hos 12,6 % av pasientene som fikk placebo.

Pediatrik populasjon

Hos pediatriske pasienter (4-16 år) ble effekten av levetiracetam vist i en dobbeltblind, placebokontrollert studie med 198 pasienter, som hadde en behandlingsvarighet på 14 uker. I denne studien fikk pasientene levetiracetam som en fast dose på 60 mg/kg/dag (dosering to ganger daglig). Frekvensen av partielle epileptiske anfall per uke ble redusert med 50 % eller mer fra baseline hos 44,6 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam, og 19,6 % av pasientene som fikk placebo. Med fortsatt langtidsbehandling var 11,4 % av pasientene uten anfall i minst 6 måneder, og 7,2 % var uten anfall i minst 1 år.

Effekten av levetiracetam hos barn (1 måned opptil 4 år) ble fastlagt i en dobbeltblind, placebokontrollert studie med 116 pasienter og som varte i 5 dager. I denne studien ble det forskrevet en daglig dose på 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg eller 50 mg/kg mikstur, basert på pasientenes titreringsskjema ut fra alder. I studien ble det brukt en dose på 20 mg/kg/dag titrert til 40 mg/kg/dag til spedbarn fra 1 måned opptil 6 måneder og en dose på 25 mg/kg/dag titrert opptil 50 mg/kg/dag til spedbarn og barn fra 6 måneder opptil 4 år. Den totale daglige dosen ble fordelt på to doser. Det primære endepunktet for effekt var responsrate (prosentandel av pasientene som hadde en reduksjon i gjennomsnittlig daglig frekvens av partielle epileptiske anfall på ≥ 50 % fra baseline), vurdert av en blindet sentral leser ved bruk av et 48-timers video-EEG. I effektanalysene inngikk 109 pasienter som hadde minst 24-timers video-EEG fra både baseline- og evalueringsperioden. 43,6 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam og 19,6 % av pasientene som fikk placebo ble vurdert som respondere. Resultatene er konsistente på tvers av aldersgruppene. Med fortsatt langtidsbehandling var 8,6 % av pasientene anfallsfrie i minst 6 måneder og 7,8 % var anfallsfrie i minst 1 år.

35 spedbarn yngre enn 1 år med partielle epileptiske anfall er eksponert i placebokontrollerte kliniske studier der bare 13 var < 6 måneder.

Monoterapi ved behandling av pasienter fra og med 16 år med nylig diagnostisert partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering.

Effekten av levetiracetam som monoterapi ble vist i en dobbeltblind, parallellgruppe-, ekvivalensstudie av en karbamazepinformulering med kontrollert frisetting (CR) hos 576 pasienter på 16 år eller eldre med nylig diagnostisert epilepsi. Pasientene måtte ha uprovoserte partielle anfall eller bare generaliserte tonisk-kloniske anfall. Pasientene ble randomisert til karbamazepin CR 400–1200 mg/dag eller levetiracetam 1000–3000 mg/dag, og varigheten av behandlingen var på opptil 121 uker avhengig av responsen.

Seks måneder uten anfall ble oppnådd hos 73,0 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam, og 72,8 % av pasientene som ble behandlet med karbamazepin CR. Den justerte absolutte forskjellen mellom behandlingene var 0,2 % (95 % KI: -7,8 8,2). Mer enn halvparten av pasientene var uten anfall etter 12 måneder (56,6 % og 58,5 % av pasientene for henholdsvis levetiracetam og karbamazepin CR).

I en studie som gjenspeilet klinisk praksis kunne samtidig bruk av antiepileptika seponeres hos et begrenset antall pasienter som responderte på tilleggsbehandling med levetiracetam (36 av 69 voksne pasienter).

Tilleggsbehandling ved behandling av myoklone anfall hos voksne og ungdom fra og med 12 år med juvenil myoklon epilepsi.

Effekten av levetiracetam ble vist i en dobbeltblind, placebokontrollert studie over 16 uker hos pasienter på 12 år eller eldre med idiopatisk generalisert epilepsi med myoklone anfall i ulike syndromer. De fleste av pasientene hadde juvenil myoklon epilepsi.

I denne studien ble levetiracetamdosen på 3000 mg/dag fordelt på 2 doser.

Antall dager med myoklone anfall per uke ble redusert med minst 50 % hos 58,3 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam, og 23,3 % av pasientene som fikk placebo. Med fortsatt langvarig behandling var 28,6 % av pasientene uten myoklone anfall i minst 6 måneder, og 21,0 % var uten myoklone anfall i minst 1 år.

Tilleggsbehandling ved behandling av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall hos voksne og ungdom fra og med 12 år med idiopatisk generalisert epilepsi.

Effekten av levetiracetam ble vist i en dobbeltblind placebokontrollert studie over 24 uker hos en pasientgruppe bestående av voksne, ungdom og et begrenset antall barn med idiopatisk generalisert epilepsi med primære generaliserte tonisk-kloniske anfall i ulike syndromer (juvenil myoklon epilepsi, juvenil absense-epilepsi, absense-epilepsi i barnealder, eller epilepsi med Grand Mal-anfall ved oppvåkning). I denne studien var dosen med levetiracetam 3000 mg/dag for voksne og ungdom eller 60 mg/kg/dag for barn fordelt på 2 doser.

Hyppigheten av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall per uke ble redusert med 50 % eller mer hos 72,2 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam og 45,2 % av pasientene som fikk placebo. Med fortsatt langvarig behandling var 47,4 % av pasientene uten tonisk-kloniske anfall i minst 6 måneder, og 31,5 % var uten tonisk-kloniske anfall i minst 1 år.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Levetiracetam er en lett oppløselig og permeabel forbindelse. Den farmakokinetiske profilen er lineær med liten variasjon hos det enkelte individ og mellom individer. Det vises ingen endringer i clearance etter gjentatt dosering. Det er ikke holdepunkter for noen relevant kjønns-, rase- eller døgnvariasjon. Den farmakokinetiske profilen er sammenlignbar hos friske frivillige forsøkspersoner og hos pasienter med epilepsi.

På grunn av en fullstendig og lineær absorpsjon kan plasmanivåene forutsies ut fra oral dose av levetiracetam uttrykt som mg/kg kroppsvekt. Det er derfor ikke behov for monitorering av plasmakonsentrasjonen av levetiracetam.

En signifikant korrelasjon mellom spytt- og plasmakonsentrasjoner er sett hos voksne og barn (forholdet spytt-/plasmakonsentrasjoner var fra 1 til 1,7 for den orale tabletten og etter 4 timer ved inntak av den orale oppløsningen).

Voksne og ungdom

Absorpsjon

Levetiracetam absorberes raskt etter oralt inntak. Den absolutte orale biotilgjengeligheten er nesten 100 %.

Maksimal plasmakonsentrasjoner (C_{max}) oppnås 1,3 timer etter inntak. Stabilt plasmanivå (steady state) oppnås etter to dager med dosering to ganger daglig.

Maksimal konsentrasjoner (C_{max}) er normalt 31 og 43 µg/ml etter henholdsvis én enkelt dose på 1000 mg og gjentatt dosering 1000 mg to ganger daglig.

Absorpsjonens omfang er doseuavhengig og endres ikke ved matinntak.

Distribusjon

Det foreligger ikke data om fordeling til vev hos mennesker.

Verken levetiracetam eller hovedmetabolitten bindes signifikant til plasmaproteiner (< 10 %).

Fordelingsvolumet for levetiracetam er ca. 0,5 til 0,7 l/kg, en verdi som ligger nær det totale volumet av kroppsvæske.

Biotransformasjon

Levetiracetam metaboliseres ikke i uttalt grad hos mennesker. Den viktigste metabolismeveien (24 % av dosen) er enzymatisk hydrolyse av acetamidgruppen. Dannelse av den primære metabolitten, ucb L057 er ikke avhengig av hepatiske cytokrom P450-isoformer. Hydrolyse av acetamidgruppen var målbar i en lang rekke vev, inkludert blodceller. Metabolitten ucb L057 er farmakologisk inaktiv.

To mindre metabolitter ble også identifisert. Én ble dannet ved hydroksylering av pyrrolidonringen (1,6 % av dosen), den andre gjennom åpning av pyrrolidonringen (0,9 % av dosen).

Andre uidentifiserte komponenter utgjorde kun 0,6 % av dosen.

In vivo ble det ikke påvist enantiomerisk omdannelse verken av levetiracetam eller den primære metabolitten.

In vitro er det vist at levetiracetam og dets primære metabolitt ikke hemmer de viktigste cytokrom P450-isoformene (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 1A2) i human lever, glukuronyltransferase (UGT1A1 og UGT1A6) og epoksidhydroksylaseaktivitet. Levetiracetam påvirker dessuten ikke *in vitro*-glukuronidering av valproinsyre.

Levetiracetam hadde liten eller ingen effekt på CYP1A2, SULT1E1 eller UGT1A1 i humane hepatocytter i kultur. Levetiracetam forårsaket en svak induksjon av CYP2B6 og CYP3A4. *In vitro*-data og *in vivo*-data vedrørende interaksjoner med orale antikonseptiva, digoksin og warfarin tyder på at det ikke kan forventes noen signifikant enzyminduksjon *in vivo*. Interaksjon mellom Keppra og andre legemidler er derfor ikke sannsynlig.

Eliminasjon

Halveringstiden for levetiracetam hos voksne er 7 ± 1 timer og påvirkes verken av dose, administrasjonsmåte eller gjentatt dosering. Totalclearance var gjennomsnittlig 0,96 ml/min/kg.

Utskillelse skjer primært via urin. Dette utgjør gjennomsnittlig 95 % av dosen (ca. 93 % av dosen ble utskilt innen 48 timer). Eliminering via fæces utgjør kun 0,3 % av dosen.

Kumulativ renal utskillelse av levetiracetam og dets primære metabolitt i løpet av de første 48 timene utgjør henholdsvis 66 % og 24 % av dosen.

Renal clearance av levetiracetam og ucb L057 er henholdsvis 0,6 og 4,2 ml/min/kg, noe som tyder på at levetiracetam utskilles ved glomerulær filtrasjon og etterfølgende tubulær reabsorpsjon og at den primære metabolitten også skilles ut ved aktiv tubulær sekresjon i tillegg til glomerulær filtrasjon. Eliminasjonen av levetiracetam er korrelert til kreatininclearance.

Eldre

Hos eldre øker halveringstiden med ca. 40 % (10-11 timer). Dette er relatert til nedsatt nyrefunksjon i denne populasjonen (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Tilsynelatende totalclearance av både levetiracetam og dets primære metabolitt er korrelert til kreatininclearance. Det anbefales derfor å justere den daglige vedlikeholdsdosen av Keppra hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon basert på kreatininclearance (se pkt. 4.2).

Hos voksne pasienter med anurisk terminal nyresykdom var halveringstiden mellom og innenfor dialyseperiodene henholdsvis ca. 25 og 3,1 timer.

Den fraksjonelle elimineringen av levetiracetam var 51 % under et karakteristisk 4-timers dialyseforløp.

Nedsatt leverfunksjon

Hos personer med lett og moderat nedsatt leverfunksjon var det ingen relevant endring i clearance av levetiracetam. Hos de fleste personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon var clearance av levetiracetam redusert med mer enn 50 % på grunn av samtidig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Pediatrik populasjon

Barn (4-12 år)

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

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

Spedbarn og barn (1 måned-4 år)

Etter inntak av en enkeltdose (20 mg/kg) 100 mg/ml mikstur til barn med epilepsi (1 måned-4 år), ble levetiracetam raskt absorbert, og maksimal plasmakonsentrasjon ble observert ca. 1 time etter dosering. Farmakokinetikkresultatene indikerte at halveringstiden var kortere (5,3 t) enn for voksne (7,2 t) og tilsynelatende clearance var høyere (1,5 ml/min/kg) enn for voksne (0,96 ml/min/kg).

I analyser av populasjonsfarmakokinetikk utført hos pasienter i alderen 1 måned til 16 år, var det en signifikant korrelasjon mellom kroppsvekt og tilsynelatende clearance (clearance økte med kroppsvekten) og tilsynelatende distribusjonsvolum. Alder påvirket også begge parametrene. Denne effekten var uttalt for de yngste spedbarna og avtok med økende alder, for å bli ubetydelig rundt 4 årsalderen.

I begge analysene av populasjonsfarmakokinetikk var det en ca. 20 % økning i tilsynelatende clearance av levetiracetam når det ble administrert sammen med et enzyminduserende antiepileptikum.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet og karsinogent potensial.

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

Det ble ikke sett bivirkninger på fertilitet eller reproduksjonsevne hos hann- eller hunnrotter ved doser på opptil 1800 mg/kg/dag (6 ganger maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m² eller eksponering) hos foreldre eller F1-generasjonen.

To studier av embryoføtal utvikling ble utført hos rotter med doser på 400, 1200 og 3600 mg/kg/dag. Ved 3600 mg/kg/dag ble det, i kun én av de to studiene, sett en lett reduksjon i fostervekt som var forbundet med en marginal økning i skjelettendringer / mindre anomalier. Det var ingen effekt på embryomortalitet og ingen økt insidens av misdannelser. NOAEL ("No Observed Adverse Effect

Level”) var 3600 mg/kg/dag for drektige hunnrotter (12 ganger maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m²) og 1200 mg/kg/dag for fostrene.

Fire studier av embryoføtal utvikling ble utført hos kanin med dosene 200, 600, 800, 1200 og 1800 mg/kg/dag. Ved dosenivået 1800 mg/kg/dag ble det indusert en markert toksisitet hos mordyrene og en reduksjon i fostervekt som var forbundet med økt insidens av foster med kardiovaskulære-/skjelettanomalier. NOAEL var <200 mg/kg/dag for mordyrene og 200 mg/kg/dag for fostrene (tilsvarende maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m²).

En studie av peri- og postnatal utvikling ble utført hos rotter med levetiracetamdoser på 70, 350 og 1800 mg/kg/dag. NOAEL var ≥1800 mg/kg/dag for F0-hunnene og for overlevelse, vekst og utvikling for F1-avkommet opptil ablaktasjon (6 ganger maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m²).

I neonatale og juvenile dyrestudier med rotter og hunder ble det ikke sett bivirkninger i noen av standardendepunktene for utvikling og modning ved doser opptil 1800 mg/kg/dag (6–17 ganger maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m²).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Krysskarmellosenatrium

Makrogol 6000

Silika, kolloidal vannfri

Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol, delvis hydrolysert

Titandioksid (E 171)

Makrogol 3350

Talkum

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/PVC-blistere i esker som inneholder 10, 20, 30, 50, 60 eller 100 filmdrasjerte tabletter og flerpakninger som inneholder 200 (2 pakninger à 100) filmdrasjerte tabletter.

Perforerte endoseblistere av aluminium/PVC i esker som inneholder 100 x 1 filmdrasjert tablett.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. september 2000
Dato for siste fornyelse: 20. august 2015

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Keppra 100 mg/ml mikstur, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder 100 mg levetiracetam.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver ml inneholder 2,7 mg metylparahydroksybenzoat (E 218), 0,3 mg propylparahydroksybenzoat (E 216) og 300 mg flytende maltitol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning.
Klar væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Keppra er indisert som monoterapi ved behandling av partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering hos voksne og ungdom over 16 år med nylig diagnostisert epilepsi.

Keppra er indisert som tilleggsbehandling

- ved behandling av partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering hos voksne, ungdom, barn og spedbarn fra 1 måned.
- ved behandling av myoklone anfall hos voksne og ungdom fra 12 år med juvenil myoklon epilepsi.
- ved behandling av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall hos voksne og ungdom fra 12 år med idiopatisk generalisert epilepsi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Partielle epileptiske anfall

Den anbefalte doseringen for monoterapi (fra og med 16 år) og tilleggsbehandling er den samme, som skissert nedenfor.

Alle indikasjoner

Voksne (≥ 18 år) og ungdom (12 til 17 år) som veier 50 kg eller mer

Den terapeutiske startdosen er 500 mg to ganger daglig. Denne dosen kan gis fra første behandlingsdag. En lavere startdose på 250 mg to ganger daglig kan imidlertid gis basert på legens vurdering av reduksjon av anfall kontra potensielle bivirkninger. Denne kan økes til 500 mg to ganger daglig etter to uker.

Avhengig av klinisk effekt og tolerabilitet, kan den daglige dosen økes til 1500 mg to ganger daglig. Endringer av dosen kan gjøres ved økning eller reduksjon med 250 mg eller 500 mg to ganger daglig hver andre til fjerde uke.

Ungdom (12 til 17 år) som veier under 50 kg og barn fra og med 1 måned

Legen bør forskrive den mest hensiktsmessige legemiddelformen, pakningen og styrken i henhold til vekt, alder og dose. Se avsnittet *Pediatrisk populasjon* for doseringssjusteringer basert på vekt.

Seponering

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

Spesielle populasjoner

Eldre (65 år og eldre)

Justering av dosen anbefales hos eldre med nedsatt nyrefunksjon (se "Nedsatt nyrefunksjon" nedenfor).

Nedsatt nyrefunksjon

Døgndosen tilpasses individuelt til nyrefunksjonen.

For voksne pasienter, se tabellen nedenfor og juster dosen som angitt. For å bruke denne doseringstabellen er det nødvendig å beregne pasientens kreatininclearance (CL_{cr}) i ml/min. For voksne og ungdom som veier 50 kg eller mer kan CL_{cr} i ml/min beregnes ut fra serumkreatinin (mg/dl) ved å bruke følgende formel:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{alder (år)}] \times \text{vekt (kg)}}{72 \times \text{serumkreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ for kvinner})$$

CL_{cr} justeres deretter i henhold til kroppsoverflate (BSA) på følgende måte:

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

Dosejusteringer for voksne og ungdom som veier mer enn 50 kg og som har nedsatt nyrefunksjon:

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

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

⁽²⁾ Etter dialyse anbefales 250 til 500 mg som supplerende dose.

Hos barn med nedsatt nyrefunksjon må levetiracetamdosen justeres på grunnlag av nyrefunksjonen, ettersom clearance av levetiracetam er relatert til nyrefunksjon. Denne anbefalingen er basert på en studie av voksne pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

For yngre ungdom, barn og spedbarn kan CL_{cr} i ml/min/1,73 m² beregnes ut fra serumkreatinin (mg/dl) ved å bruke følgende formel (Schwartz-formelen):

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

$k_s=0,45$ for terminfødte spedbarn opptil 1 år, $k_s=0,55$ for barn opptil 13 år og for jenter i ungdomsalder, $k_s=0,7$ for gutter i ungdomsalder.

Dosejustering for spedbarn, barn og ungdom som veier mindre enn 50 kg og som har nedsatt nyrefunksjon:

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

⁽¹⁾ Keppra mikstur bør brukes ved doser under 250 mg, ved doser som ikke er delbare med 250 mg, dvs. når doseringsanbefalingene ikke kan oppnås ved å ta flere tabletter, og til pasienter som ikke er i stand til å svelge tabletter.

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

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

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

⁽⁵⁾ Etter dialyse anbefales 5 til 10 mg/kg (0,05–0,10 ml/kg) som supplerende dose.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, kan kreatininclearance underestimere nedsatt nyrefunksjon. En reduksjon av den daglige vedlikeholdsdosen på 50 % anbefales derfor når kreatininclearance er < 60 ml/min/1,73 m².

Pediatriisk populasjon

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

Keppra mikstur er legemiddelformen som foretrekkes til bruk hos spedbarn og barn under 6 år. Dessuten er de tilgjengelige tablettstyrkene ikke egnet til innledende behandling hos barn som veier mindre enn 25 kg, til pasienter som ikke er i stand til å svelge tabletter eller til administrering av doser under 250 mg. I alle disse tilfellene bør Keppra mikstur brukes.

Monoterapi

Sikkerhet og effekt av behandling med Keppra som monoterapi hos barn og ungdom under 16 år har ikke blitt fastslått.

Det er ingen tilgjengelige data.

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

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

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

Den terapeutiske startdosen er 10 mg/kg to ganger daglig.

Avhengig av klinisk effekt og tolerabilitet, kan dosen økes med 10 mg/kg to ganger daglig annenhver uke opptil 30 mg/kg to ganger daglig. Doseendringer må ikke overstige økninger eller reduksjoner på 10 mg/kg to ganger daglig annenhver uke. Den laveste dosen som gir effekt bør brukes for alle indikasjoner.

Dosen til barn som veier 50 kg eller mer er den samme som til voksne for alle indikasjoner.

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

Doseanbefalinger for spedbarn fra og med 6 måneder, barn og ungdom:

Vekt	Startdose: 10 mg/kg to ganger daglig	Maksimal dose: 30 mg/kg to ganger daglig
6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0,6 ml) to ganger daglig	180 mg (1,8 ml) to ganger daglig
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 ml) to ganger daglig	300 mg (3 ml) to ganger daglig
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 ml) to ganger daglig	450 mg (4,5 ml) to ganger daglig
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) to ganger daglig	600 mg (6 ml) to ganger daglig
25 kg	250 mg to ganger daglig	750 mg to ganger daglig
Fra 50 kg ⁽²⁾	500 mg to ganger daglig	1500 mg to ganger daglig

⁽¹⁾ Barn som veier 25 kg eller mindre, bør helst starte behandlingen med Keppra 100 mg/ml mikstur.

⁽²⁾ Dosen til barn og ungdom som veier 50 kg eller mer er den samme som til voksne.

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

Den terapeutiske startdosen er 7 mg/kg to ganger daglig.

Avhengig av klinisk effekt og tolerabilitet, kan dosen økes med 7 mg/kg to ganger daglig annenhver uke opptil den anbefalte dosen på 21 mg/kg to ganger daglig. Doseendringer bør ikke overstige økninger eller reduksjoner på 7 mg/kg to ganger daglig annenhver uke. Den laveste dosen som gir effekt bør brukes.

Til spedbarn bør behandlingen startes med Keppra 100 mg/ml mikstur.

Doseanbefalinger for spedbarn fra og med 1 måned opptil 6 måneder:

Vekt	Startdose: 7 mg/kg to ganger daglig	Maksimal dose: 21 mg/kg to ganger daglig
4 kg	28 mg (0,3 ml) to ganger daglig	84 mg (0,85 ml) to ganger daglig
5 kg	35 mg (0,35 ml) to ganger daglig	105 mg (1,05 ml) to ganger daglig
7 kg	49 mg (0,5 ml) to ganger daglig	147 mg (1,5 ml) to ganger daglig

Tre pakninger er tilgjengelig:

- En 300 ml flaske med en 10 ml oralsprøyte (som gir opptil 1000 mg levetiracetam) med en målestrek for hver 0,25 ml (tilsvarende 25 mg). Denne pakningsstørrelsen bør forskrives til barn fra og med 4 år, ungdom og voksne.
- En 150 ml flaske med en 5 ml oralsprøyte (som gir opptil 500 mg levetiracetam) med en målestrek for hver 0,1 ml (tilsvarende 10 mg) fra 0,3 ml til 5 ml og for hver 0,25 ml (tilsvarende 25 mg) fra 0,25 ml til 5 ml.
For å sikre nøyaktig dosering bør denne pakningen forskrives til spedbarn og små barn fra og med 6 måneder opptil 4 år.
- En 150 ml flaske med en 1 ml oralsprøyte (som gir opptil 100 mg levetiracetam) med en målestrek for hver 0,05 ml (tilsvarende 5 mg).
For å sikre nøyaktig dosering bør denne pakningen forskrives til spedbarn fra og med 1 måned opptil 6 måneder.

Administrasjonsmåte

Miksturen kan fortynnes i et glass vann eller en tåteflaske, og kan tas med eller uten mat. Etter oral administrering vil det kunne kjennes en bitter smak av levetiracetam.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller andre pyrrolidonderivater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt nyrefunksjon

Bruk av levetiracetam til pasienter med nedsatt nyrefunksjon kan kreve dosejusteringer. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon anbefales en vurdering av nyrefunksjonen før valg av dose (se pkt. 4.2).

Akutt nyreskade

Bruk av levetiracetam har i svært sjeldne tilfeller vært forbundet med akutt nyreskade, der tiden til det har oppstått har vært fra noen få dager til flere måneder.

Blodcelletelling

Sjeldne tilfeller av nedsatt blodcelletall (nøytropeni, agranulocytose, leukopeni, trombocytopeni og pancytopeni) er beskrevet i forbindelse med administrering av levetiracetam, vanligvis i begynnelsen av behandlingen. Fullstendig blodcelletelling anbefales hos pasienter som opplever betydelig svekkelse, feber, gjentatte infeksjoner eller koagulasjonsforstyrrelser (pkt. 4.8).

Selv mord

Selv mord, selvmordsforsøk, selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd er rapportert hos pasienter som behandles med antiepileptiske legemidler (inkludert levetiracetam). I en metaanalyse av randomiserte, placebokontrollerte studier med antiepileptika er det vist en liten økning i risiko for selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent.

Pasientene bør derfor overvåkes for tegn på depresjon og/eller selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd, og nødvendig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å søke medisinsk hjelp dersom det oppstår tegn på depresjon og/eller selvmordstanker eller selvmordsrelatert atferd.

Unormal og aggressiv atferd

Levetiracetam kan forårsake psykotiske symptomer og atferdsforstyrrelser, inkludert irritabilitet og aggressivitet. Pasienter som behandles med levetiracetam bør overvåkes for utvikling av psykiatriske tegn som tyder på viktige endringer i sinnstemning og/eller personlighet. Dersom det legges merke til slik atferd, bør tilpasning av behandlingen eller gradvis seponering vurderes. Hvis seponering av behandlingen vurderes, se pkt. 4.2.

Forverring av anfall

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

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

Forlengelse av QT-intervall i elektrokardiogram

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

Pediatrisk populasjon

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

Hjelpestoffer

Keppra 100 mg/ml mikstur inneholder metylparahydroksybenzoat (E 218) og propylparahydroksybenzoat (E 216), som kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens først etter en stund).

Den inneholder også flytende maltitol, og pasienter som har sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse bør ikke bruke dette legemidlet.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ml, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Antiepileptika

Data fra kliniske studier med voksne før markedsføring tyder på at levetiracetam ikke påvirker serumkonsentrasjonen av andre antiepileptika (fenytoin, karbamazepin, valproat, fenobarbital, lamotrigin, gabapentin og primidon), og at disse antiepileptika ikke påvirker levetiracetams farmakokinetikk.

Som hos voksne er det ingen klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner hos barn som får opptil 60 mg/kg/dag levetiracetam.

En retrospektiv vurdering av farmakokinetiske interaksjoner hos barn og ungdom med epilepsi (417 år) bekreftet at tilleggsbehandling med oral administrering av levetiracetam ikke påvirket steady state-serumkonsentrasjonene av samtidig administrert karbamazepin og valproat. Data antydte imidlertid en økning av levetiracetamclearance på 20 % hos barn som tar enzyminducerende antiepileptika. Dosejustering er ikke nødvendig.

Probenecid

Det er vist at probenecid (500 mg fire ganger daglig), en forbindelse som blokkerer den tubulære sekresjonen i nyrene, hemmer renal utskillelse av den primære metabolitten, men ikke av levetiracetam. Konsentrasjonen av denne metabolitten holder seg likevel lav.

Metotreksat

Det er rapportert at samtidig administrering av levetiracetam og metotreksat reduserer clearance av metotreksat, noe som fører til økt/forlenget konsentrasjon av metotreksat i blodet, til potensielt toksiske nivåer. Blodkonsentrasjonene av metotreksat og levetiracetam bør overvåkes nøye hos pasienter som får samtidig behandling med disse to legemidlene.

Orale antikonseptiva og andre farmakokinetiske interaksjoner

Levetiracetam 1000 mg daglig påvirket ikke farmakokinetikken til orale antikonseptiva (etinylostradiol og levonorgestrel). Endokrine parametre (luteiniserende hormon og progesteron) ble ikke endret. Levetiracetam 2000 mg daglig påvirket ikke farmakokinetikken til digoksin og warfarin. Protrombintider ble ikke endret. Samtidig inntak av digoksin, orale antikonseptiva og warfarin påvirket ikke levetiracetams farmakokinetikk.

Laksantia

Det er rapportert enkelttilfeller av nedsatt effekt av levetiracetam når det osmotisk virkende lakserende midlet makrogol er gitt samtidig med oralt levetiracetam. Makrogol bør derfor ikke tas oralt i én time før og én time etter inntak av levetiracetam.

Mat og alkohol

Absorpsjonen av levetiracetam ble ikke endret ved matinntak, men absorpsjonshastigheten ble noe redusert.

Det foreligger ingen data vedrørende interaksjon mellom levetiracetam og alkohol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Råd fra spesialist bør gis til fertile kvinner. Behandling med levetiracetam bør revurderes når en kvinne planlegger å bli gravid. Som med alle antiepileptika, skal plutselig seponering av levetiracetam unngås, da dette kan føre til gjennombruddsanfall som kan få alvorlige konsekvenser for kvinnen og det ufødte barnet. Monoterapi bør foretrekkes så sant det er mulig, fordi behandling med flere antiepileptika kan være forbundet med høyere risiko for medfødte misdannelser enn monoterapi, avhengig av de aktuelle antiepileptika.

Graviditet

En stor mengde data innhentet etter markedsføring for kvinner som ble eksponert for levetiracetam monoterapi (flere enn 1800, og hos flere enn 1500 av disse skjedde eksponeringen i løpet av første trimester) tyder ikke på økt risiko for større medfødte misdannelser. Det finnes begrenset dokumentasjon vedrørende nevrologisk utvikling hos barn som har vært eksponert for levetiracetam monoterapi *in utero*. Data fra to observasjonelle populasjonsbaserte registerstudier utført med stort sett samme datasett fra de nordiske landene og som inkluderte flere enn 1000 barn født av kvinner med epilepsi og som prenatalt ble eksponert for levetiracetam monoterapi, viser ikke en økt risiko for autismespekterforstyrrelser eller utviklingshemming sammenlignet med barn født av kvinner med epilepsi der barnet ikke ble eksponert for et antiepileptikum *in utero*. Gjennomsnittlig oppfølgingstid for barn i levetiracetamgruppen var kortere enn for gruppen av barn som ikke var eksponert for noe antiepileptikum (f.eks. 4,4 år mot 6,8 år i én av studiene).

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

Fysiologiske forandringer under svangerskapet kan påvirke konsentrasjonen av levetiracetam. Det er observert nedsatt plasmakonsentrasjon av levetiracetam under graviditet. Denne reduksjonen er mer uttalt under tredje trimester (inntil 60 % av baselinekonsentrasjon før graviditet). Gravide kvinner som behandles med levetiracetam må sikres riktig klinisk behandling.

Amming

Levetiracetam skilles ut i morsmelk hos mennesker. Amming anbefales derfor ikke. Dersom det er behov for levetiracetambehandling under amming, bør imidlertid nytte/risiko av behandlingen vurderes opp mot betydningen av amming.

Fertilitet

Det ble ikke sett noen påvirkning på fertilitet i dyrestudier (se pkt. 5.3). Det finnes ingen kliniske data, og risikoen for mennesker er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Levetiracetam har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Den individuelle følsomheten varierer, og noen pasienter kan derfor oppleve søvnighet eller andre symptomer relatert til sentralnervesystemet, spesielt i begynnelsen av behandlingen eller etter doseøkning. Forsiktighet anbefales derfor hos disse pasientene ved utføring av krevende oppgaver, f.eks. bilkjøring eller betjening av maskiner. Pasienter bør ikke kjøre eller bruke maskiner før det er fastslått at deres evne til å utføre slike aktiviteter ikke blir påvirket.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene var nasofaryngitt, somnolens, hodepine, fatigue og svimmelhet. Bivirkningsprofilen som er presentert nedenfor er basert på analysen av sammenslåtte data fra placebokontrollerte kliniske studier for alle indikasjoner som er undersøkt, med totalt 3416 pasienter som ble behandlet med levetiracetam. Disse dataene er supplert med data fra bruk av levetiracetam i tilsvarende åpne, forlengede studier, i tillegg til erfaring etter markedsføring. Sikkerhetsprofilen for levetiracetam er generelt lik for ulike aldersgrupper (voksne og pediatriske pasienter) og for de ulike godkjente epilepsiindikasjonene.

Bivirkninger i tabellform

Bivirkninger rapportert i kliniske studier (voksne, ungdom, barn og spedbarn >1 måned) eller fra erfaring etter markedsføring er vist i tabellen nedenfor, etter organsystem og frekvens. Bivirkningene er presentert etter synkende alvorlighetsgrad, og frekvensen er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

<u>MedDRA organsystem</u>	<u>Frekvenskategori</u>				
	<u>Svært vanlige</u>	<u>Vanlige</u>	<u>Mindre vanlige</u>	<u>Sjeldne</u>	<u>Svært sjeldne</u>
<u>Infeksiøse og parasittære sykdommer</u>	Nasofaryngitt			Infeksjon	
<u>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</u>			Trombocytopeni, leukopeni	Pancytopeni, nøytropeni, agranulocytose	
<u>Forstyrrelser i immunsystemet</u>				Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) ⁽¹⁾ , overfølsomhet (inkludert angioødem og anafylaksi)	
<u>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</u>		Anoreksi	Vekttap, vektøkning	Hyponatremi	
<u>Psykiatriske lidelser</u>		Depresjon, fiendtlighet /agresjon, angst, søvnløshet, nervøsitet/irritabilitet	Selvmoordsforsøk, selvmordstanker, psykotisk lidelse, unormal atferd, hallusinasjoner, sinne, forvirringstilstand, panikkanfall, emosjonell	Gjennomført selvmord, personlighetsforstyrrelse, unormal tankegang, delirium	Tvangslidelse ⁽²⁾

MedDRA organsystem	Frekvenskategori				
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
			labilitet/humørsvingninger, agitasjon		
<u>Nevrologiske sykdommer</u>	Somnolens, hodepine	Krampe, balanseforstyrrelse, svimmelhet, letargi, tremor	Amnesi, svekket hukommelse, unormal koordinasjon/ataksi, parestesi, konsentrasjonssvikt	Choreoathetosis, dyskinesi, hyperkinesi, forstyrrelser i gange, encefalopati, forverring av anfall, malignt nevroleptikasyndrom ⁽³⁾	
<u>Øyesykdommer</u>			Diplopi, uklart syn		
<u>Sykdommer i øre og labyrint</u>		Vertigo			
<u>Hjertesykdommer</u>				Forlenget QT i elektrokardiogram	
<u>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</u>		Hoste			
<u>Gastrointestinale sykdommer</u>		Abdominal smerte, diaré, dyspepsi, oppkast, kvalme		Pankreatitt	
<u>Sykdommer i lever og galleveier</u>			Unormale leverfunksjonstester	Leversvikt, hepatitt	
<u>Hud- og underhudssykdommer</u>		Utslett	Alopesi, eksem, kløe	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme	
<u>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</u>			Muskelsvakhet, myalgi	Rabdomyolyse og økt kreatinfosfokinase i blodet ⁽³⁾	
<u>Sykdommer i nyre og urinveier</u>				Akutt nyreskade	
<u>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</u>		Asteni/fatigue			
<u>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</u>			Skade		

⁽¹⁾ Se Beskrivelse av utvalgte bivirkninger.

⁽²⁾ Svært sjeldne tilfeller av utvikling av tvangslidelser (OCD) hos pasienter med underliggende historikk med OCD eller psykiatrisk sykdom er sett etter markedsføring.

⁽³⁾ Prevalensen er signifikant høyere hos japanske pasienter enn hos ikke-japanske pasienter.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Overfølsomhetsreaksjoner som omfatter flere organer

Overfølsomhetsreaksjoner som omfatter flere organer (også kjent som legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer, DRESS) er i sjeldne tilfeller rapportert hos pasienter behandlet med levetiracetam. Kliniske manifestasjoner kan utvikles 2 - 8 uker etter oppstart av behandling. Disse reaksjonene arter seg forskjellig, men feber, utslett, ansiktsødem, lymfadenopati og/eller

hematologiske abnormiteter er vanligvis tilstede og kan være forbundet med at forskjellige organsystemer er involvert, som oftest leveren. Hvis overfølsomhetsreaksjon som omfatter flere organer mistenkes, bør levetiracetam seponeres.

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

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

Pediatrisk populasjon

Hos pasienter i alderen 1 måned opptil 4 år har totalt 190 pasienter fått behandling med levetiracetam i placebokontrollerte og åpne, forlengede studier. Seksti av disse pasientene ble behandlet med levetiracetam i placebokontrollerte studier. Hos pasienter i alderen 4-16 år har totalt 645 pasienter fått behandling med levetiracetam i placebokontrollerte og åpne, forlengede studier. 233 av disse pasientene ble behandlet med levetiracetam i placebokontrollerte studier. I begge disse aldersgruppene av barn er data supplert med erfaring fra bruk av levetiracetam etter markedsføring.

I tillegg er 101 spedbarn yngre enn 12 måneder eksponert i en sikkerhetsstudie etter markedsføring. Det er ikke gjort noen nye funn vedrørende sikkerheten av levetiracetam hos spedbarn yngre enn 12 måneder med epilepsi.

Bivirkningsprofilen for levetiracetam er generelt lik for de ulike aldersgruppene og for de ulike godkjente epilepsiindikasjonene. Sikkerhetsresultatene for pediatriske pasienter i placebokontrollerte kliniske studier var i samsvar med sikkerhetsprofilen for levetiracetam hos voksne, bortsett fra bivirkninger knyttet til atferd og psykiatriske lidelser, som forekom hyppigere hos barn enn hos voksne. Hos barn og ungdom i alderen 4-16 år, ble oppkast (svært vanlig, 11,2 %), agitasjon (vanlig, 3,4 %), humørsvingninger (vanlig, 2,1 %), emosjonell labilitet (vanlig, 1,7 %), aggresjon (vanlig, 8,2 %), unormal atferd (vanlig, 5,6 %), og letargi (vanlig, 3,9 %) hyppigere rapportert enn i andre aldersgrupper eller for den samlede sikkerhetsprofilen. Hos spedbarn og barn i alderen 1 måned opptil 4 år ble irritabilitet (svært vanlig, 11,7 %) og unormal koordinasjon (vanlig, 3,3 %) hyppigere rapportert enn i andre aldersgrupper eller for den samlede sikkerhetsprofilen.

I en dobbeltblind, placebokontrollert pediatrisk sikkerhetsstudie med et "non-inferiority"-design ble kognitive og nevropsykologiske effekter av levetiracetam undersøkt hos barn i alderen 4-16 år med partielle epileptiske anfall. Det ble konkludert med at Keppra ikke var forskjellig ("non-inferior") fra placebo med hensyn til endring i score fra baseline for Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite i per-protokoll-populasjonen. Resultater knyttet til atferd og emosjonell funksjon tydet på en forverring av aggressiv atferd hos pasienter som ble behandlet med levetiracetam, målt på en standardisert og systematisk måte ved bruk av et validert verktøy (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Deltakere som fikk levetiracetam i den langvarige, åpne oppfølgingsstudien opplevde imidlertid i gjennomsnitt ingen forverring av atferd og emosjonell funksjon, nærmere bestemt var mål på aggressiv atferd ikke forverret fra baseline.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Somnolens, agitasjon, aggresjon, nedsatt bevissthetsnivå, nedsatt respirasjon og koma ble observert ved overdosering med Keppra.

Behandling av overdosering

Etter en akutt overdose kan magen tømmes ved hjelp av mageskylling eller fremkalling av brekninger. Det finnes ikke noe spesifikt antidot for levetiracetam. Behandling ved overdosering er symptomatisk og kan omfatte hemodialyse. Effektiviteten ved dialyseekstraksjon er 60 % for levetiracetam og 74 % for den primære metabolitten.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antiepileptika, diverse antiepileptika, ATC-kode: N03AX14.

Virkestoffet, levetiracetam, er et pyrrolidonderivat (S-enantiomer av alfa-etyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid), og er kjemisk sett ikke beslektet med virkestoffer med antiepileptisk effekt.

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen for levetiracetam er enda ikke helt klarlagt. Studier *in vitro* og *in vivo* tyder på at levetiracetam ikke endrer cellens basale egenskaper og normale nevrotransmisjon. *In vitro*-studier viser at levetiracetam påvirker intranevronele Ca^{2+} -nivåer ved delvis hemming av N-type Ca^{2+} -strømmer og ved å redusere frisetting av Ca^{2+} fra intranevronele lagre. I tillegg vil det delvis reversere reduksjonen i GABA- og glysinstyrte strømmer induert av sink og beta-karboliner. Videre er det vist i *in vitro*-studier at levetiracetam bindes til et spesifikt sted i hjernevev hos gnagere. Dette bindingsstedet er det synaptiske vesikkelprotein 2A, som antas å være involvert i vesikkelfusjon og eksocytose av nevrotransmittere. I en audiogen epilepsimodell hos mus viser levetiracetam og beslektede analoger en rangordnet affinitet for binding til det synaptiske vesikkelprotein 2A som korrelerer med potensen av deres antiepileptiske beskyttelse. Dette funnet antyder at interaksjonen mellom levetiracetam og det synaptiske vesikkelprotein 2A ser ut til å medvirke til den antiepileptiske virkningsmekanismen av legemidlet.

Farmakodynamiske effekter

Levetiracetam gir beskyttelse i en lang rekke dyremodeller med partielle og primære generaliserte anfall uten å ha en pro-konvulsiv virkning. Den primære metabolitten er inaktiv.

Hos mennesker har virkningen ved tilstander med både partiell og generalisert epilepsi (epileptiform utladning / fotoparoksysmal respons) bekreftet den bredspektrede farmakologiske profilen til levetiracetam.

Klinisk effekt og sikkerhet

Tilleggsbehandling ved behandling av partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering hos voksne, ungdom, barn og spedbarn fra og med 1 måned.

Hos voksne ble effekten av levetiracetam vist i 3 dobbeltblinde, placebokontrollerte studier med 1000 mg, 2000 mg eller 3000 mg/dag fordelt på 2 doser, med en behandlingsvarighet på opptil 18 uker. I en samleanalyse ble frekvensen av partielle epileptiske anfall per uke redusert med 50 % eller mer fra baseline ved stabil dosering (12/14 uker) hos 27,7 %, 31,6 % og 41,3 % av pasientene

som fikk henholdsvis 1000, 2000 eller 3000 mg levetiracetam, og hos 12,6 % av pasientene som fikk placebo.

Pediatrisk populasjon

Hos pediatriske pasienter (4-16 år) ble effekten av levetiracetam vist i en dobbeltblind, placebokontrollert studie med 198 pasienter, som hadde en behandlingsvarighet på 14 uker. I denne studien fikk pasientene levetiracetam som en fast dose på 60 mg/kg/dag (dosering to ganger daglig). Frekvensen av partielle epileptiske anfall per uke ble redusert med 50 % eller mer fra baseline hos 44,6 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam, og 19,6 % av pasientene som fikk placebo. Med fortsatt langtidsbehandling var 11,4 % av pasientene uten anfall i minst 6 måneder, og 7,2 % var uten anfall i minst 1 år.

Effekten av levetiracetam hos barn (1 måned opptil 4 år) ble fastlagt i en dobbeltblind, placebokontrollert studie med 116 pasienter og som varte i 5 dager. I denne studien ble det forskrevet en daglig dose på 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg eller 50 mg/kg mikstur, basert på pasientenes titreringsskjema ut fra alder. I studien ble det brukt en dose på 20 mg/kg/dag titrert til 40 mg/kg/dag til spedbarn fra 1 måned opptil 6 måneder og en dose på 25 mg/kg/dag titrert opptil 50 mg/kg/dag til spedbarn og barn fra 6 måneder opptil 4 år. Den totale daglige dosen ble fordelt på to doser. Det primære endepunktet for effekt var responsrate (prosentandel av pasientene som hadde en reduksjon i gjennomsnittlig daglig frekvens av partielle epileptiske anfall på ≥ 50 % fra baseline), vurdert av en blindet sentral leser ved bruk av et 48-timers video-EEG. I effektanalysene inngikk 109 pasienter som hadde minst 24-timers video-EEG fra både baseline- og evalueringsperioden. 43,6 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam og 19,6 % av pasientene som fikk placebo ble vurdert som respondere. Resultatene er konsistente på tvers av aldersgruppene. Med fortsatt langtidsbehandling var 8,6 % av pasientene anfallsfrie i minst 6 måneder og 7,8 % var anfallsfrie i minst 1 år.

35 spedbarn yngre enn 1 år med partielle epileptiske anfall er eksponert i placebokontrollerte kliniske studier der bare 13 var < 6 måneder.

Monoterapi ved behandling av pasienter fra og med 16 år med nylig diagnostisert partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering.

Effekten av levetiracetam som monoterapi ble vist i en dobbeltblind, parallellgruppe-, ekvivalensstudie av en karbamazepinformulering med kontrollert frisetting (CR) hos 576 pasienter på 16 år eller eldre med nylig diagnostisert epilepsi. Pasientene måtte ha uprovoserte partielle anfall eller bare generaliserte tonisk-kloniske anfall. Pasientene ble randomisert til karbamazepin CR 400–1200 mg/dag eller levetiracetam 1000–3000 mg/dag, og varigheten av behandlingen var på opptil 121 uker avhengig av responsen.

Seks måneder uten anfall ble oppnådd hos 73,0 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam, og 72,8 % av pasientene som ble behandlet med karbamazepin CR. Den justerte absolutte forskjellen mellom behandlingene var 0,2 % (95 % KI: -7,8 8,2). Mer enn halvparten av pasientene var uten anfall etter 12 måneder (56,6 % og 58,5 % av pasientene for henholdsvis levetiracetam og karbamazepin CR).

I en studie som gjenspeilet klinisk praksis kunne samtidig bruk av antiepileptika seponeres hos et begrenset antall pasienter som responderte på tilleggsbehandling med levetiracetam (36 av 69 voksne pasienter).

Tilleggsbehandling ved behandling av myoklone anfall hos voksne og ungdom fra og med 12 år med juvenil myoklon epilepsi.

Effekten av levetiracetam ble vist i en dobbeltblind, placebokontrollert studie over 16 uker hos pasienter på 12 år eller eldre med idiopatisk generalisert epilepsi med myoklone anfall i ulike syndromer. De fleste av pasientene hadde juvenil myoklon epilepsi. I denne studien ble levetiracetamdosen på 3000 mg/dag fordelt på 2 doser.

Antall dager med myoklone anfall per uke ble redusert med minst 50 % hos 58,3 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam, og 23,3 % av pasientene som fikk placebo. Med fortsatt langvarig behandling var 28,6 % av pasientene uten myoklone anfall i minst 6 måneder, og 21,0 % var uten myoklone anfall i minst 1 år.

Tilleggsbehandling ved behandling av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall hos voksne og ungdom fra og med 12 år med idiopatisk generalisert epilepsi.

Effekten av levetiracetam ble vist i en dobbeltblind placebokontrollert studie over 24 uker hos en pasientgruppe bestående av voksne, ungdom og et begrenset antall barn med idiopatisk generalisert epilepsi med primære generaliserte tonisk-kloniske anfall i ulike syndromer (juvenil myoklon epilepsi, juvenil absense-epilepsi, absense-epilepsi i barnealder, eller epilepsi med Grand Mal-anfall ved oppvåkning). I denne studien var dosen med levetiracetam 3000 mg/dag for voksne og ungdom eller 60 mg/kg/dag for barn fordelt på 2 doser.

Hyppigheten av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall per uke ble redusert med 50 % eller mer hos 72,2 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam og 45,2 % av pasientene som fikk placebo. Med fortsatt langvarig behandling var 47,4 % av pasientene uten tonisk-kloniske anfall i minst 6 måneder, og 31,5 % var uten tonisk-kloniske anfall i minst 1 år.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Levetiracetam er en lett oppløselig og permeabel forbindelse. Den farmakokinetiske profilen er lineær med liten variasjon hos det enkelte individ og mellom individer. Det vises ingen endringer i clearance etter gjentatt dosering. Det er ikke holdepunkter for noen relevant kjønns-, rase- eller døgnvariasjon. Den farmakokinetiske profilen er sammenlignbar hos friske frivillige forsøkspersoner og hos pasienter med epilepsi.

På grunn av en fullstendig og lineær absorpsjon kan plasmanivåene forutsies ut fra oral dose av levetiracetam uttrykt som mg/kg kroppsvekt. Det er derfor ikke behov for monitorering av plasmakonsentrasjonen av levetiracetam.

En signifikant korrelasjon mellom spytt- og plasmakonsentrasjoner er sett hos voksne og barn (forholdet spytt-/plasmakonsentrasjoner var fra 1 til 1,7 for den orale tabletten og etter 4 timer ved inntak av den orale oppløsningen).

Voksne og ungdom

Absorpsjon

Levetiracetam absorberes raskt etter oralt inntak. Den absolutte orale biotilgjengeligheten er nesten 100 %.

Maksimale plasmakonsentrasjoner (C_{max}) oppnås 1,3 timer etter inntak. Stabilt plasmanivå (steady state) oppnås etter to dager med dosering to ganger daglig.

Maksimale konsentrasjoner (C_{max}) er normalt 31 og 43 µg/ml etter henholdsvis én enkelt dose på 1000 mg og gjentatt dosering 1000 mg to ganger daglig.

Absorpsjonens omfang er doseuavhengig og endres ikke ved matinntak.

Distribusjon

Det foreligger ikke data om fordeling til vev hos mennesker.

Verken levetiracetam eller hovedmetabolitten bindes signifikant til plasmaproteiner (< 10 %).

Fordelingsvolumet for levetiracetam er ca. 0,5 til 0,7 l/kg, en verdi som ligger nær det totale volumet av kroppsvæske.

Biotransformasjon

Levetiracetam metaboliseres ikke i uttalt grad hos mennesker. Den viktigste metabolismeveien (24 % av dosen) er enzymatisk hydrolyse av acetamidgruppen. Dannelse av den primære metabolitten, ucb L057 er ikke avhengig av hepatiske cytokrom P450-isoformer. Hydrolyse av acetamidgruppen var målbar i en lang rekke vev, inkludert blodceller. Metabolitten ucb L057 er farmakologisk inaktiv.

To mindre metabolitter ble også identifisert. Én ble dannet ved hydroksylering av pyrrolidonringen (1,6 % av dosen), den andre gjennom åpning av pyrrolidonringen (0,9 % av dosen). Andre uidentifiserte komponenter utgjorde kun 0,6 % av dosen.

In vivo ble det ikke påvist enantiomerisk omdannelse verken av levetiracetam eller den primære metabolitten.

In vitro er det vist at levetiracetam og dets primære metabolitt ikke hemmer de viktigste cytokrom P450-isoformene (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 1A2) i human lever, glukuronyltransferase (UGT1A1 og UGT1A6) og epoksidhydroksylaseaktivitet. Levetiracetam påvirker dessuten ikke *in vitro*-glukuronidering av valproinsyre.

Levetiracetam hadde liten eller ingen effekt på CYP1A2, SULT1E1 eller UGT1A1 i humane hepatocytter i kultur. Levetiracetam forårsaket en svak induksjon av CYP2B6 og CYP3A4. *In vitro*-data og *in vivo*-data vedrørende interaksjoner med orale antikonseptiva, digoksin og warfarin tyder på at det ikke kan forventes noen signifikant enzyminduksjon *in vivo*. Interaksjon mellom Keppra og andre legemidler er derfor ikke sannsynlig.

Eliminasjon

Halveringstiden for levetiracetam hos voksne er 7 ± 1 timer og påvirkes verken av dose, administrasjonsmåte eller gjentatt dosering. Totalclearance var gjennomsnittlig 0,96 ml/min/kg.

Utskillelse skjer primært via urin. Dette utgjør gjennomsnittlig 95 % av dosen (ca. 93 % av dosen ble utskilt innen 48 timer). Eliminering via fæces utgjør kun 0,3 % av dosen.

Kumulativ renal utskillelse av levetiracetam og dets primære metabolitt i løpet av de første 48 timene utgjør henholdsvis 66 % og 24 % av dosen.

Renal clearance av levetiracetam og ucb L057 er henholdsvis 0,6 og 4,2 ml/min/kg, noe som tyder på at levetiracetam utskilles ved glomerulær filtrasjon og etterfølgende tubulær reabsorpsjon og at den primære metabolitten også skilles ut ved aktiv tubulær sekresjon i tillegg til glomerulær filtrasjon. Eliminasjonen av levetiracetam er korrelert til kreatininclearance.

Eldre

Hos eldre øker halveringstiden med ca. 40 % (10-11 timer). Dette er relatert til nedsatt nyrefunksjon i denne populasjonen (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Tilsynelatende totalclearance av både levetiracetam og dets primære metabolitt er korrelert til kreatininclearance. Det anbefales derfor å justere den daglige vedlikeholdsdosen av Keppra hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon basert på kreatininclearance (se pkt. 4.2).

Hos voksne pasienter med anurisk terminal nyresykdom var halveringstiden mellom og innenfor dialyseperiodene henholdsvis ca. 25 og 3,1 timer.

Den fraksjonelle elimineringen av levetiracetam var 51 % under et karakteristisk 4-timers dialyseforløp.

Nedsatt leverfunksjon

Hos personer med lett og moderat nedsatt leverfunksjon var det ingen relevant endring i clearance av levetiracetam. Hos de fleste personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon var clearance av levetiracetam redusert med mer enn 50 % på grunn av samtidig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Pediatrik populasjon

Barn (4-12 år)

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

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

Spedbarn og barn (1 måned-4 år)

Etter inntak av en enkeltdose (20 mg/kg) 100 mg/ml mikstur til barn med epilepsi (1 måned-4 år), ble levetiracetam raskt absorbert, og maksimal plasmakonsentrasjon ble observert ca. 1 time etter dosering. Farmakokinetikkresultatene indikerte at halveringstiden var kortere (5,3 t) enn for voksne (7,2 t) og tilsynelatende clearance var høyere (1,5 ml/min/kg) enn for voksne (0,96 ml/min/kg).

I analyser av populasjonsfarmakokinetikk utført hos pasienter i alderen 1 måned til 16 år, var det en signifikant korrelasjon mellom kroppsvekt og tilsynelatende clearance (clearance økte med kroppsvekten) og tilsynelatende distribusjonsvolum. Alder påvirket også begge parametrene. Denne effekten var uttalt for de yngste spedbarna og avtok med økende alder, for å bli ubetydelig rundt 4 årsalderen.

I begge analysene av populasjonsfarmakokinetikk var det en ca. 20 % økning i tilsynelatende clearance av levetiracetam når det ble administrert sammen med et enzyminduserende antiepileptikum.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet og karsinogent potensial.

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

Det ble ikke sett bivirkninger på fertilitet eller reproduksjonsevne hos hann- eller hunnrotter ved doser på opptil 1800 mg/kg/dag (6 ganger maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m² eller eksponering) hos foreldre eller F1-generasjonen.

To studier av embryoføtal utvikling ble utført hos rotter med doser på 400, 1200 og 3600 mg/kg/dag. Ved 3600 mg/kg/dag ble det, i kun én av de to studiene, sett en lett reduksjon i fostervekt som var forbundet med en marginal økning i skjelettendringer / mindre anomalier. Det var ingen effekt på embryomortalitet og ingen økt insidens av misdannelser. NOAEL ("No Observed Adverse Effect Level") var 3600 mg/kg/dag for drektige hunnrotter (12 ganger maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m²) og 1200 mg/kg/dag for fostrene.

Fire studier av embryoføtal utvikling ble utført hos kanin med dosene 200, 600, 800, 1200 og 1800 mg/kg/dag. Ved dosenivået 1800 mg/kg/dag ble det induert en markert toksisitet hos mordyrene

og en reduksjon i fostervekt som var forbundet med økt insidens av foster med kardiovaskulære-/skjelettanomalier. NOAEL var <200 mg/kg/dag for mordyrene og 200 mg/kg/dag for fostrene (tilsvarende maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m²).

En studie av peri- og postnatal utvikling ble utført hos rotter med levetiracetamdoser på 70, 350 og 1800 mg/kg/dag. NOAEL var ≥1800 mg/kg/dag for F0-hunnene og for overlevelse, vekst og utvikling for F1-avkommet opptil ablaktasjon (6 ganger maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m²).

I neonatale og juvenile dyrestudier med rotter og hunder ble det ikke sett bivirkninger i noen av standardendepunktene for utvikling og modning ved doser opptil 1800 mg/kg/dag (6–17 ganger maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m²).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumsitrat
Sitrønsyremonohydrat
Metylparahydroksybenzoat (E 218)
Propylparahydroksybenzoat (E 216)
Ammoniumglykyrrisat
Glyserol (E 422)
Maltitol, flytende (E 965)
Acesulfamkalium (E 950)
Druesmak
Vann, rensset

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.
Etter anbrudd: 7 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalflasken for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

300 ml gulbrun glassflaske (type III) med hvit barnesikker kork (polypropylen) i en kartong som også inneholder en 10 ml gradert oralsprøyte (polypropylen, polyetylen) og en adapter til sprøyten (polyetylen).

150 ml gulbrun glassflaske (type III) med hvit barnesikker kork (polypropylen) i en kartong som også inneholder en 5 ml gradert oralsprøyte (polypropylen, polyetylen) og en adapter til sprøyten (polyetylen).

150 ml gulbrun glassflaske (type III) med hvit barnesikker kork (polypropylen) i en kartong som også inneholder en 1 ml gradert oralsprøyte (polypropylen, polyetylen) og en adapter til sprøyten (polyetylen).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. september 2000
Dato for siste fornyelse: 20. august 2015

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Keppra 100 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder 100 mg levetiracetam.

Hvert hetteglass med 5 ml inneholder 500 mg levetiracetam.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hvert hetteglass inneholder 19 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Klar, fargeløs væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Keppra er indisert som monoterapi ved behandling av partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering hos voksne og ungdom over 16 år med nylig diagnostisert epilepsi.

Keppra er indisert som tilleggsbehandling

- ved behandling av partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering hos voksne, ungdom og barn fra 4 år.
- ved behandling av myoklone anfall hos voksne og ungdom fra 12 år med juvenil myoklon epilepsi.
- ved behandling av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall hos voksne og ungdom fra 12 år med idiopatisk generalisert epilepsi.

Keppra-konsentrat er et alternativ for pasienter når oral administrering midlertidig ikke er mulig.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandling med Keppra kan startes med enten intravenøs eller oral administrering.

Overgang mellom oral og intravenøs administrering kan gjøres direkte uten titrering. Den totale daglige dosen og administreringshyppigheten endres ikke.

Partielle epileptiske anfall

Den anbefalte doseringen for monoterapi (fra og med 16 år) og tilleggsbehandling er den samme, som skissert nedenfor.

Alle indikasjoner

Voksne (≥ 18 år) og ungdom (12 til 17 år) som veier 50 kg eller mer

Den terapeutiske startdosen er 500 mg to ganger daglig. Denne dosen kan gis fra første behandlingsdag. En lavere startdose på 250 mg to ganger daglig kan imidlertid gis basert på legens vurdering av reduksjon av anfall kontra potensielle bivirkninger. Denne kan økes til 500 mg to ganger daglig etter to uker.

Avhengig av klinisk effekt og tolerabilitet, kan den daglige dosen økes til 1500 mg to ganger daglig. Endringer av dosen kan gjøres ved økning eller reduksjon med 250 mg eller 500 mg to ganger daglig hver andre til fjerde uke.

Ungdom (12 til 17 år) som veier under 50 kg og barn fra og med 4 år

Legen bør forskrive den mest hensiktsmessige legemiddelformen, pakningen og styrken i henhold til vekt, alder og dose. Se avsnittet *Pediatrisk populasjon* for doseringssjusteringer basert på vekt.

Varighet av behandlingen

Det er ingen erfaring med intravenøs administrering av levetiracetam i mer enn 4 dager.

Seponering

Dersom behandlingen med levetiracetam må seponeres, anbefales en gradvis nedtrapping (f.eks.: Hos voksne og ungdom som veier mer enn 50 kg: reduksjon med 500 mg to ganger daglig hver andre til fjerde uke. Hos barn og ungdom som veier mindre enn 50 kg: dosereduksjon bør ikke overskride 10 mg/kg to ganger daglig annenhver uke).

Spesielle populasjoner

Eldre (65 år og eldre)

Justering av dosen anbefales hos eldre med nedsatt nyrefunksjon (se "Nedsatt nyrefunksjon" nedenfor).

Nedsatt nyrefunksjon

Døgndosen tilpasses individuelt til nyrefunksjonen.

For voksne pasienter, se tabellen nedenfor og juster dosen som angitt. For å bruke denne doseringstabellen er det nødvendig å beregne pasientens kreatininclearance (CL_{cr}) i ml/min. For voksne og ungdom som veier 50 kg eller mer kan CL_{cr} i ml/min beregnes ut fra serumkreatinin (mg/dl) ved å bruke følgende formel:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{alder (år)}] \times \text{vekt (kg)}}{72 \times \text{serumkreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ for kvinner})$$

CL_{cr} justeres deretter i henhold til kroppsoverflate (BSA) på følgende måte:

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

Dosejusteringer for voksne og ungdom som veier mer enn 50 kg og som har nedsatt nyrefunksjon:

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

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

⁽²⁾ Etter dialyse anbefales 250 til 500 mg som supplerende dose.

Hos barn med nedsatt nyrefunksjon må levetiracetamdosen justeres på grunnlag av nyrefunksjonen, ettersom clearance av levetiracetam er relatert til nyrefunksjon. Denne anbefalingen er basert på en studie av voksne pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

For yngre ungdom og barn kan CL_{cr} i ml/min/1,73 m² beregnes ut fra serumkreatinin (mg/dl) ved å bruke følgende formel (Schwartz-formelen):

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

ks=0,55 for barn opptil 13 år og for jenter i ungdomsalder, ks=0,7 for gutter i ungdomsalder.

Dosejustering for barn og ungdom som veier mindre enn 50 kg og som har nedsatt nyrefunksjon:

Gruppe	Kreatininclearance (ml/min/1,73 m ²)	Dose og hyppighet
		Barn fra 4 år og ungdom som veier mindre enn 50 kg
Normal	≥ 80	10–30 mg/kg (0,10–0,30 ml/kg) to ganger daglig
Lett	50–79	10–20 mg/kg (0,10–0,20 ml/kg) to ganger daglig
Moderat	30–49	5–15 mg/kg (0,05–0,15 ml/kg) to ganger daglig
Alvorlig	< 30	5–10 mg/kg (0,05–0,10 ml/kg) to ganger daglig
Pasienter med terminal nyresykdom som gjennomgår dialyse	--	10–20 mg/kg (0,10–0,20 ml/kg) én gang daglig ^{(1) (2)}

⁽¹⁾ En støtdose på 15 mg/kg (0,15 ml/kg) anbefales ved første behandlingsdag med levetiracetam.

⁽²⁾ Etter dialyse anbefales 5 til 10 mg/kg (0,05–0,10 ml/kg) som supplerende dose.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, kan kreatininclearance underestimere nedsatt nyrefunksjon. En reduksjon av den daglige vedlikeholdsdosen på 50 % anbefales derfor når kreatininclearance er < 60 ml/min/1,73 m².

Pediatrik populasjon

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

Monoterapi

Sikkerhet og effekt av behandling med Keppra som monoterapi hos barn og ungdom under 16 år har ikke blitt fastslått.

Det er ingen tilgjengelige data.

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

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

Tilleggsbehandling hos barn fra 4 til 11 år og ungdom (12 til 17 år) som veier mindre enn 50 kg

Den terapeutiske startdosen er 10 mg/kg to ganger daglig.

Avhengig av klinisk effekt og tolerabilitet, kan dosen økes opptil 30 mg/kg to ganger daglig.

Doseendringer må ikke overstige økninger eller reduksjoner på 10 mg/kg to ganger daglig annenhver uke. Den laveste dosen som gir effekt bør brukes for alle indikasjoner.

Dosen til barn som veier 50 kg eller mer er den samme som til voksne for alle indikasjoner.

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

Doseanbefalinger for barn og ungdom:

Vekt	Startdose: 10 mg/kg to ganger daglig	Maksimal dose: 30 mg/kg to ganger daglig
15 kg ⁽¹⁾	150 mg to ganger daglig	450 mg to ganger daglig
20 kg ⁽¹⁾	200 mg to ganger daglig	600 mg to ganger daglig
25 kg	250 mg to ganger daglig	750 mg to ganger daglig
Fra 50 kg ⁽²⁾	500 mg to ganger daglig	1500 mg to ganger daglig

⁽¹⁾ Barn som veier 25 kg eller mindre, bør helst starte behandlingen med Keppra 100 mg/ml mikstur.

⁽²⁾ Dosen til barn og ungdom som veier 50 kg eller mer, er den samme som til voksne.

Tilleggsbehandling hos spedbarn og barn under 4 år

Sikkerhet og effekt av Keppra konsentrat til infusjonsvæske hos spedbarn og barn under 4 år har ikke blitt fastslått.

For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Keppra-konsentrat er kun til intravenøs bruk, og anbefalt dose skal fortynnes i minst 100 ml kompatibelt fortynningsmiddel og administreres som en intravenøs infusjon i løpet av 15 minutter (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller andre pyrrolidonderivater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt nyrefunksjon

Bruk av levetiracetam til pasienter med nedsatt nyrefunksjon kan kreve dosejusteringer. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon anbefales en vurdering av nyrefunksjonen før valg av dose (se pkt. 4.2).

Akutt nyreskade

Bruk av levetiracetam har i svært sjeldne tilfeller vært forbundet med akutt nyreskade, der tiden til det har oppstått har vært fra noen få dager til flere måneder.

Blodcelletelling

Sjeldne tilfeller av nedsatt blodcelletall (nøytropeni, agranulocytose, leukopeni, trombocytopeni og pancytopeni) er beskrevet i forbindelse med administrering av levetiracetam, vanligvis i begynnelsen av behandlingen. Fullstendig blodcelletelling anbefales hos pasienter som opplever betydelig svekkelse, feber, gjentatte infeksjoner eller koagulasjonsforstyrrelser (pkt. 4.8).

Selv mord

Selv mord, selvmordsforsøk, selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd er rapportert hos pasienter som behandles med antiepileptiske legemidler (inkludert levetiracetam). I en metaanalyse av randomiserte, placebokontrollerte studier med antiepileptika er det vist en liten økning i risiko for selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent.

Pasientene bør derfor overvåkes for tegn på depresjon og/eller selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd, og nødvendig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å søke medisinsk hjelp dersom det oppstår tegn på depresjon og/eller selvmordstanker eller selvmordsrelatert atferd.

Unormal og aggressiv atferd

Levetiracetam kan forårsake psykotiske symptomer og atferdsforstyrrelser, inkludert irritabilitet og aggressivitet. Pasienter som behandles med levetiracetam bør overvåkes for utvikling av psykiatriske tegn som tyder på viktige endringer i sinnsstemning og/eller personlighet. Dersom det legges merke til slik atferd, bør tilpasning av behandlingen eller gradvis seponering vurderes. Hvis seponering av behandlingen vurderes, se pkt. 4.2.

Forverring av anfall

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

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

Forlengelse av QT-intervall i elektrokardiogram

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

Pediatrisk populasjon

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

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 2,5 mmol (eller 57 mg) natrium per maksimale enkeltdose (0,8 mmol (eller 19 mg) per hetteglass). Dette tilsvarer 2,85 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person. Dette må tas i betraktning hos pasienter som står på en kontrollert natriumdiett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Antiepileptika

Data fra kliniske studier med voksne før markedsføring tyder på at levetiracetam ikke påvirker serumkonsentrasjonen av andre antiepileptika (fenytoin, karbamazepin, valproat, fenobarbital, lamotrigin, gabapentin og primidon), og at disse antiepileptika ikke påvirker levetiracetams farmakokinetikk.

Som hos voksne er det ingen klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner hos barn som får opptil 60 mg/kg/dag levetiracetam.

En retrospektiv vurdering av farmakokinetiske interaksjoner hos barn og ungdom med epilepsi (417 år) bekreftet at tilleggsbehandling med oral administrering av levetiracetam ikke påvirket steady state-serumkonsentrasjonene av samtidig administrert karbamazepin og valproat. Data antydte imidlertid en økning av levetiracetamclearance på 20 % hos barn som tar enzyminduserende antiepileptika. Dosejustering er ikke nødvendig.

Probenecid

Det er vist at probenecid (500 mg fire ganger daglig), en forbindelse som blokkerer den tubulære sekresjonen i nyrene, hemmer renal utskillelse av den primære metabolitten, men ikke av levetiracetam. Konsentrasjonen av denne metabolitten holder seg likevel lav.

Metotreksat

Det er rapportert at samtidig administrering av levetiracetam og metotreksat reduserer clearance av metotreksat, noe som fører til økt/forlenget konsentrasjon av metotreksat i blodet, til potensielt toksiske nivåer. Blodkonsentrasjonene av metotreksat og levetiracetam bør overvåkes nøye hos pasienter som får samtidig behandling med disse to legemidlene.

Orale antikonseptiva og andre farmakokinetiske interaksjoner

Levetiracetam 1000 mg daglig påvirket ikke farmakokinetikken til orale antikonseptiva (etinylostradiol og levonorgestrel). Endokrine parametre (luteiniserende hormon og progesteron) ble ikke endret. Levetiracetam 2000 mg daglig påvirket ikke farmakokinetikken til digoksin og warfarin. Protrombintider ble ikke endret. Samtidig inntak av digoksin, orale antikonseptiva og warfarin påvirket ikke levetiracetams farmakokinetikk.

Alkohol

Det foreligger ingen data vedrørende interaksjon mellom levetiracetam og alkohol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Råd fra spesialist bør gis til fertile kvinner. Behandling med levetiracetam bør revurderes når en kvinne planlegger å bli gravid. Som med alle antiepileptika, skal plutselig seponering av levetiracetam unngås, da dette kan føre til gjennombruddsanfall som kan få alvorlige konsekvenser for kvinnen og det ufødte barnet. Monoterapi bør foretrekkes så sant det er mulig, fordi behandling med flere antiepileptika kan være forbundet med høyere risiko for medfødte misdannelser enn monoterapi, avhengig av de aktuelle antiepileptika.

Graviditet

En stor mengde data innhentet etter markedsføring for kvinner som ble eksponert for levetiracetam monoterapi (flere enn 1800, og hos flere enn 1500 av disse skjedde eksponeringen i løpet av første trimester) tyder ikke på økt risiko for større medfødte misdannelser. Det finnes begrenset dokumentasjon vedrørende nevrologisk utvikling hos barn som har vært eksponert for levetiracetam monoterapi *in utero*. Data fra to observasjonelle populasjonsbaserte registerstudier utført med stort sett samme datasett fra de nordiske landene og som inkluderte flere enn 1000 barn født av kvinner med epilepsi og som prenatalt ble eksponert for levetiracetam monoterapi, viser ikke en økt risiko for autismespekterforstyrrelser eller utviklingshemming sammenlignet med barn født av kvinner med epilepsi der barnet ikke ble eksponert for et antiepileptikum *in utero*. Gjennomsnittlig oppfølgingstid

for barn i levetiracetamgruppen var kortere enn for gruppen av barn som ikke var eksponert for noe antiepileptikum (f.eks. 4,4 år mot 6,8 år i én av studiene).

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

Fysiologiske forandringer under svangerskapet kan påvirke konsentrasjonen av levetiracetam. Det er observert nedsatt plasmakonsentrasjon av levetiracetam under graviditet. Denne reduksjonen er mer uttalt under tredje trimester (inntil 60 % av baselinekonsentrasjon før graviditet). Gravide kvinner som behandles med levetiracetam må sikres riktig klinisk behandling.

Amming

Levetiracetam skilles ut i morsmelk hos mennesker. Amming anbefales derfor ikke. Dersom det er behov for levetiracetambehandling under amming, bør imidlertid nytte/risiko av behandlingen vurderes opp mot betydningen av amming.

Fertilitet

Det ble ikke sett noen påvirkning på fertilitet i dyrestudier (se pkt. 5.3). Det finnes ingen kliniske data, og risikoen for mennesker er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Levetiracetam har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Den individuelle følsomheten varierer, og noen pasienter kan derfor oppleve søvnighet eller andre symptomer relatert til sentralnervesystemet, spesielt i begynnelsen av behandlingen eller etter doseøkning. Forsiktighet anbefales derfor hos disse pasientene ved utføring av krevende oppgaver, f.eks. bilkjøring eller betjening av maskiner. Pasienter bør ikke kjøre eller bruke maskiner før det er fastslått at deres evne til å utføre slike aktiviteter ikke blir påvirket.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene var nasofaryngitt, somnolens, hodepine, fatigue og svimmelhet. Bivirkningsprofilen som er presentert nedenfor er basert på analysen av sammenslåtte data fra placebokontrollerte kliniske studier for alle indikasjoner som er undersøkt, med totalt 3416 pasienter som ble behandlet med levetiracetam. Disse dataene er supplert med data fra bruk av levetiracetam i tilsvarende åpne, forlengede studier, i tillegg til erfaring etter markedsføring. Sikkerhetsprofilen for levetiracetam er generelt lik for ulike aldersgrupper (voksne og pediatriske pasienter) og for de ulike godkjente epilepsiindikasjonene. Fordi det er begrenset informasjon om intravenøs bruk av Keppra, og fordi orale og intravenøse formuleringer er bioekvivalente, er sikkerhetsinformasjonen for intravenøs bruk av Keppra basert på oral bruk av Keppra.

Bivirkninger i tabellform

Bivirkninger rapportert i kliniske studier (voksne, ungdom, barn og spedbarn >1 måned) eller fra erfaring etter markedsføring er vist i tabellen nedenfor, etter organsystem og frekvens. Bivirkningene er presentert etter synkende alvorlighetsgrad, og frekvensen er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

<u>MedDRA organsystem</u>	<u>Frekvenskategori</u>				
	<u>Svært vanlige</u>	<u>Vanlige</u>	<u>Mindre vanlige</u>	<u>Sjeldne</u>	<u>Svært sjeldne</u>
<u>Infeksiøse og parasittære sykdommer</u>	Nasofaryngitt			Infeksjon	

MedDRA organsystem	Frekvenskategori				
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
<u>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</u>			Trombocytopeni, leukopeni	Pancytopeni, nøytropeni, agranulocytose	
<u>Forstyrrelser i immunsystemet</u>				Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) ⁽¹⁾ , overfølsomhet (inkludert angioødem og anafylaksi)	
<u>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</u>		Anoreksi	Vekttap, vektøkning	Hyponatremi	
<u>Psykiatriske lidelser</u>		Depresjon, fiendtlighet/aggresjon, angst, søvnløshet, nervøsitet/irritabilitet	Selvmoordsforsøk, selvmordstanker, psykotisk lidelse, unormal atferd, hallusinasjoner, sinne, forvirringstilstand, panikkanfall, emosjonell labilitet/humørsvingninger, agitasjon	Gjennomført selvmord, personlighetsforstyrrelse, unormal tankegang, delirium	Tvangslidelse ⁽²⁾
<u>Nevrologiske sykdommer</u>	Somnolens, hodepine	Krampe, balanseforstyrrelse, svimmelhet, letargi, tremor	Amnesi, svekket hukommelse, unormal koordinasjon/ataksi, parestesi, konsentrasjonssvikt	Choreoathetosis, dyskinesi, hyperkinesi, forstyrrelser i gange, encefalopati, forverring av anfall, malignt nevroleptikasyndrom ⁽³⁾	
<u>Øyesykdommer</u>			Diplopi, uklart syn		
<u>Sykdommer i øre og labyrint</u>		Vertigo			
<u>Hjertesykdommer</u>				Forlenget QT i elektrokardiogram	
<u>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</u>		Hoste			
<u>Gastrointestinale sykdommer</u>		Abdominal smerte, diaré, dyspepsi, oppkast, kvalme		Pankreatitt	
<u>Sykdommer i lever og galleveier</u>			Unormale leverfunksjonstester	Leversvikt, hepatitt	
<u>Hud- og underhudssykdommer</u>		Utslett	Alopesi, eksem, kløe	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme	

MedDRA organsystem	Frekvenskategori				
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Muskelsvakhet, myalgi	Rabdomyolyse og økt kreatinfosfokinase i blodet ⁽³⁾	
Sykdommer i nyre og urinveier				Akutt nyreskade	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Asteni/fatigue			
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Skade		

⁽¹⁾ Se Beskrivelse av utvalgte bivirkninger.

⁽²⁾ Svært sjeldne tilfeller av utvikling av tvangslidelser (OCD) hos pasienter med underliggende historikk med OCD eller psykiatrisk sykdom er sett etter markedsføring.

⁽³⁾ Prevalensen er signifikant høyere hos japanske pasienter enn hos ikke-japanske pasienter.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Overfølsomhetsreaksjoner som omfatter flere organer

Overfølsomhetsreaksjoner som omfatter flere organer (også kjent som legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer, DRESS) er i sjeldne tilfeller rapportert hos pasienter behandlet med levetiracetam. Kliniske manifestasjoner kan utvikles 2 - 8 uker etter oppstart av behandling. Disse reaksjonene arter seg forskjellig, men feber, utslett, ansiktsødem, lymfadenopati og/eller hematologiske abnormiteter er vanligvis tilstede og kan være forbundet med at forskjellige organsystemer er involvert, som oftest leveren. Hvis overfølsomhetsreaksjon som omfatter flere organer mistenkes, bør levetiracetam seponeres.

Risikoen for anoreksi er høyere når levetiracetam gis samtidig med topiramet.

I flere tilfeller av alopesi ble det sett bedring når levetiracetam ble seponert.

Beinmargssuppresjon ble funnet i noen av tilfellene av pancytopeni.

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

Pediatrisk populasjon

Hos pasienter i alderen 1 måned opptil 4 år har totalt 190 pasienter fått behandling med levetiracetam i placebokontrollerte og åpne, forlengede studier. Seksti av disse pasientene ble behandlet med levetiracetam i placebokontrollerte studier. Hos pasienter i alderen 4-16 år har totalt 645 pasienter fått behandling med levetiracetam i placebokontrollerte og åpne, forlengede studier. 233 av disse pasientene ble behandlet med levetiracetam i placebokontrollerte studier. I begge disse aldersgruppene av barn er data supplert med erfaring fra bruk av levetiracetam etter markedsføring.

I tillegg er 101 spedbarn yngre enn 12 måneder eksponert i en sikkerhetsstudie etter markedsføring.

Det er ikke gjort noen nye funn vedrørende sikkerheten av levetiracetam hos spedbarn yngre enn 12 måneder med epilepsi.

Bivirkningsprofilen for levetiracetam er generelt lik for de ulike aldersgruppene og for de ulike godkjente epilepsiindikasjonene. Sikkerhetsresultatene for pediatriske pasienter i placebokontrollerte kliniske studier var i samsvar med sikkerhetsprofilen for levetiracetam hos voksne, bortsett fra bivirkninger knyttet til atferd og psykiatriske lidelser, som forekom hyppigere hos barn enn hos voksne. Hos barn og ungdom i alderen 4-16 år, ble oppkast (svært vanlig, 11,2 %), agitasjon (vanlig, 3,4 %), humørsvingninger (vanlig, 2,1 %), emosjonell labilitet (vanlig, 1,7 %), aggresjon (vanlig, 8,2 %), unormal atferd (vanlig, 5,6 %), og letargi (vanlig, 3,9 %) hyppigere rapportert enn i andre

aldersgrupper eller for den samlede sikkerhetsprofilen. Hos spedbarn og barn i alderen 1 måned opptil 4 år ble irritabilitet (svært vanlig, 11,7 %) og unormal koordinasjon (vanlig, 3,3 %) hyppigere rapportert enn i andre aldersgrupper eller for den samlede sikkerhetsprofilen.

I en dobbeltblind, placebokontrollert sikkerhetsstudie med barn med et "non-inferiority"-design ble kognitive og nevropsykologiske effekter av levetiracetam undersøkt hos barn i alderen 4–16 år med partielle epileptiske anfall. Det ble konkludert med at Keppra ikke var forskjellig ("non-inferior") fra placebo med hensyn til endring i score fra baseline for Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite i per-protokoll-populasjonen. Resultater knyttet til atferd og emosjonell funksjon tydet på en forverring av aggressiv atferd hos pasienter som ble behandlet med levetiracetam, målt på en standardisert og systematisk måte ved bruk av et validert verktøy (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Deltakere som fikk levetiracetam i den langvarige, åpne oppfølgingsstudien opplevde imidlertid i gjennomsnitt ingen forverring av atferd og emosjonell funksjon, nærmere bestemt var mål på aggressiv atferd ikke forverret fra baseline.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Somnolens, agitasjon, aggresjon, nedsatt bevissthetsnivå, nedsatt respirasjon og koma ble observert ved overdosering med Keppra.

Behandling av overdosering

Det finnes ikke noe spesifikt antidot for levetiracetam. Behandling ved overdosering er symptomatisk og kan omfatte hemodialyse. Effektiviteten ved dialyseekstraksjon er 60 % for levetiracetam og 74 % for den primære metabolitten.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antiepileptika, diverse antiepileptika, ATC-kode: N03AX14.

Virkestoffet, levetiracetam, er et pyrrolidonderivat (S-enantiomer av alfa-etyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid), og er kjemisk sett ikke beslektet med virkestoffer med antiepileptisk effekt.

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen for levetiracetam er enda ikke helt klarlagt. Studier *in vitro* og *in vivo* tyder på at levetiracetam ikke endrer cellens basale egenskaper og normale nevrotransmisjon. *In vitro*-studier viser at levetiracetam påvirker intraneuronale Ca^{2+} -nivåer ved delvis hemming av N-type Ca^{2+} -strømmer og ved å redusere frisetting av Ca^{2+} fra intraneuronale lagre. I tillegg vil det delvis reversere reduksjonen i GABA- og glysinstyrte strømmer induert av sink og beta-karboliner. Videre er det vist i *in vitro*-studier at levetiracetam bindes til et spesifikt sted i hjernevev hos gnagere. Dette bindingsstedet er det synaptiske vesikkelproteinet 2A, som antas å være involvert i vesikkelfusjon og eksocytose av nevrotransmittere. I en audiogen epilepsimodell hos mus viser levetiracetam og beslektede analoger en rangordnet affinitet for binding til det synaptiske vesikkelproteinet 2A som korrelerer med potensen av deres antiepileptiske beskyttelse. Dette funnet antyder at interaksjonen

mellem levetiracetam og det synaptiske vesikkelproteinet 2A ser ut til å medvirke til den antiepileptiske virkningsmekanismen av legemidlet.

Farmakodynamiske effekter

Levetiracetam gir beskyttelse i en lang rekke dyremodeller med partielle og primære generaliserte anfall uten å ha en pro-konvulsiv virkning. Den primære metabolitten er inaktiv.

Hos mennesker har virkningen ved tilstander med både partiell og generalisert epilepsi (epileptiform utladning / fotoparoksysmal respons) bekreftet den bredspektrede farmakologiske profilen til levetiracetam.

Klinisk effekt og sikkerhet

Tilleggsbehandling ved behandling av partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering hos voksne, ungdom og barn fra og med 4 år.

Hos voksne ble effekten av levetiracetam vist i 3 dobbeltblinde, placebokontrollerte studier med 1000 mg, 2000 mg eller 3000 mg/dag fordelt på 2 doser, med en behandlingsvarighet på opptil 18 uker. I en samleanalyse ble frekvensen av partielle epileptiske anfall per uke redusert med 50 % eller mer fra baseline ved stabil dosering (12/14 uker) hos 27,7 %, 31,6 % og 41,3 % av pasientene som fikk henholdsvis 1000, 2000 eller 3000 mg levetiracetam, og hos 12,6 % av pasientene som fikk placebo.

Pediatrik populasjon

Hos pediatrike pasienter (4-16 år) ble effekten av levetiracetam vist i en dobbeltblind, placebokontrollert studie med 198 pasienter, som hadde en behandlingsvarighet på 14 uker. I denne studien fikk pasientene levetiracetam som en fast dose på 60 mg/kg/dag (dosering to ganger daglig). Frekvensen av partielle epileptiske anfall per uke ble redusert med 50 % eller mer fra baseline hos 44,6 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam, og 19,6 % av pasientene som fikk placebo. Med fortsatt langtidsbehandling var 11,4 % av pasientene uten anfall i minst 6 måneder, og 7,2 % var uten anfall i minst 1 år.

35 spedbarn yngre enn 1 år med partielle epileptiske anfall er eksponert i placebokontrollerte kliniske studier der bare 13 var <6 måneder.

Monoterapi ved behandling av pasienter fra og med 16 år med nylig diagnostisert partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering.

Effekten av levetiracetam som monoterapi ble vist i en dobbeltblind, parallellgruppe-, ekvivalensstudie av en karbamazepinformulering med kontrollert frisetting (CR) hos 576 pasienter på 16 år eller eldre med nylig diagnostisert epilepsi. Pasientene måtte ha uprovoserte partielle anfall eller bare generaliserte tonisk-kloniske anfall. Pasientene ble randomisert til karbamazepin CR 400–1200 mg/dag eller levetiracetam 1000–3000 mg/dag, og varigheten av behandlingen var på opptil 121 uker avhengig av responsen.

Seks måneder uten anfall ble oppnådd hos 73,0 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam, og 72,8 % av pasientene som ble behandlet med karbamazepin CR. Den justerte absolutte forskjellen mellom behandlingene var 0,2 % (95 % KI: -7,8 8,2). Mer enn halvparten av pasientene var uten anfall etter 12 måneder (56,6 % og 58,5 % av pasientene for henholdsvis levetiracetam og karbamazepin CR).

I en studie som gjenspeilet klinisk praksis kunne samtidig bruk av antiepileptika seponeres hos et begrenset antall pasienter som responderte på tilleggsbehandling med levetiracetam (36 av 69 voksne pasienter).

Tilleggsbehandling ved behandling av myoklone anfall hos voksne og ungdom fra og med 12 år med juvenil myoklon epilepsi.

Effekten av levetiracetam ble vist i en dobbeltblind, placebokontrollert studie over 16 uker hos pasienter på 12 år eller eldre med idiopatisk generalisert epilepsi med myoklone anfall i ulike syndromer. De fleste av pasientene hadde juvenil myoklon epilepsi.

I denne studien ble levetiracetamdosen på 3000 mg/dag fordelt på 2 doser.

Antall dager med myoklone anfall per uke ble redusert med minst 50 % hos 58,3 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam, og 23,3 % av pasientene som fikk placebo. Med fortsatt langvarig behandling var 28,6 % av pasientene uten myoklone anfall i minst 6 måneder, og 21,0 % var uten myoklone anfall i minst 1 år.

Tilleggsbehandling ved behandling av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall hos voksne og ungdom fra og med 12 år med idiopatisk generalisert epilepsi.

Effekten av levetiracetam ble vist i en dobbeltblind placebokontrollert studie over 24 uker hos en pasientgruppe bestående av voksne, ungdom og et begrenset antall barn med idiopatisk generalisert epilepsi med primære generaliserte tonisk-kloniske anfall i ulike syndromer (juvenil myoklon epilepsi, juvenil absense-epilepsi, absense-epilepsi i barnealder, eller epilepsi med Grand Mal-anfall ved oppvåkning). I denne studien var dosen med levetiracetam 3000 mg/dag for voksne og ungdom eller 60 mg/kg/dag for barn fordelt på 2 doser.

Hyppigheten av primære generaliserte tonisk-kloniske anfall per uke ble redusert med 50 % eller mer hos 72,2 % av pasientene som ble behandlet med levetiracetam, og 45,2 % av pasientene som fikk placebo. Med fortsatt langvarig behandling var 47,4 % av pasientene uten tonisk-kloniske anfall i minst 6 måneder, og 31,5 % var uten tonisk-kloniske anfall i minst 1 år.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Den farmakokinetiske profilen er basert på oral administrering. En enkelt dose av 1500 mg levetiracetam fortynnet i 100 ml kompatibelt fortynningsmiddel og infundert intravenøst over 15 minutter er bioekvivalent med oral administrering av 1500 mg levetiracetam gitt som tre 500 mg tabletter.

Intravenøs administrering av doser på opptil 4000 mg fortynnet i 100 ml 9 mg/ml natriumklorid infundert over 15 minutter og doser på opptil 2500 mg fortynnet i 100 ml 9 mg/ml natriumklorid infundert over 5 minutter ble evaluert. Den farmakokinetiske profilen og sikkerhetsprofilen viste ingen sikkerhetsproblemer.

Levetiracetam er en lett oppløselig og permeabel forbindelse. Den farmakokinetiske profilen er lineær med liten variasjon hos det enkelte individ og mellom individer. Det vises ingen endringer i clearance etter gjentatt dosering. Den tidsuavhengige farmakokinetiske profilen for levetiracetam ble også bekreftet ved intravenøs infusjon av 1500 mg i fire dager med dosering to ganger daglig.

Det er ikke holdepunkter for noen relevant kjønns-, rase- eller døgnvariasjon. Den farmakokinetiske profilen er sammenlignbar hos friske frivillige forsøkspersoner og hos pasienter med epilepsi.

Voksne og ungdom

Distribusjon

Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) observert hos 17 personer etter én enkelt intravenøs dose på 1500 mg infundert over 15 minutter var 51 ± 19 µg/ml (aritmetisk gjennomsnitt $\pm$ standardavvik).

Det foreligger ikke data om fordeling til vev hos mennesker.

Verken levetiracetam eller hovedmetabolitten bindes signifikant til plasmaproteiner (< 10 %).

Fordelingsvolumet for levetiracetam er ca. 0,5 til 0,7 l/kg, en verdi som ligger nær det totale volumet av kroppsvæske.

Biotransformasjon

Levetiracetam metaboliseres ikke i uttalt grad hos mennesker. Den viktigste metabolismeveien (24 % av dosen) er enzymatisk hydrolyse av acetamidgruppen. Dannelse av den primære metabolitten, ucb L057 er ikke avhengig av hepatiske cytokrom P450-isoformer. Hydrolyse av acetamidgruppen var målbar i en lang rekke vev, inkludert blodceller. Metabolitten ucb L057 er farmakologisk inaktiv.

To mindre metabolitter ble også identifisert. Én ble dannet ved hydroksylering av pyrrolidonringen (1,6 % av dosen), den andre gjennom åpning av pyrrolidonringen (0,9 % av dosen). Andre uidentifiserte komponenter utgjorde kun 0,6 % av dosen.

In vivo ble det ikke påvist enantiomerisk omdannelse verken av levetiracetam eller den primære metabolitten.

In vitro er det vist at levetiracetam og dets primære metabolitt ikke hemmer de viktigste cytokrom P450-isoformene (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 1A2) i human lever, glukuronyltransferase (UGT1A1 og UGT1A6) og epoksidhydroksylaseaktivitet. Levetiracetam påvirker dessuten ikke *in vitro*-glukuronidering av valproinsyre.

Levetiracetam hadde liten eller ingen effekt på CYP1A2, SULT1E1 eller UGT1A1 i humane hepatocytter i kultur. Levetiracetam forårsaket en svak induksjon av CYP2B6 og CYP3A4. *In vitro*-data og *in vivo*-data vedrørende interaksjoner med orale antikonseptiva, digoksin og warfarin tyder på at det ikke kan forventes noen signifikant enzyminduksjon *in vivo*. Interaksjon mellom Keppra og andre legemidler er derfor ikke sannsynlig.

Eliminasjon

Halveringstiden for levetiracetam hos voksne er 7 ± 1 timer og påvirkes verken av dose, administrasjonsmåte eller gjentatt dosering. Totalclearance var gjennomsnittlig 0,96 ml/min/kg.

Utskillelse skjer primært via urin. Dette utgjør gjennomsnittlig 95 % av dosen (ca. 93 % av dosen ble utskilt innen 48 timer). Eliminering via fæces utgjør kun 0,3 % av dosen.

Kumulativ renal utskillelse av levetiracetam og dets primære metabolitt i løpet av de første 48 timene utgjør henholdsvis 66 % og 24 % av dosen.

Renal clearance av levetiracetam og ucb L057 er henholdsvis 0,6 og 4,2 ml/min/kg, noe som tyder på at levetiracetam utskilles ved glomerulær filtrasjon og etterfølgende tubulær reabsorpsjon og at den primære metabolitten også skilles ut ved aktiv tubulær sekresjon i tillegg til glomerulær filtrasjon. Eliminasjonen av levetiracetam er korrelert til kreatininclearance.

Eldre

Hos eldre øker halveringstiden med ca. 40 % (10-11 timer). Dette er relatert til nedsatt nyrefunksjon i denne populasjonen (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Tilsynelatende totalclearance av både levetiracetam og dets primære metabolitt er korrelert til kreatininclearance. Det anbefales derfor å justere den daglige vedlikeholdsdosen av Keppra hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon basert på kreatininclearance (se pkt. 4.2).

Hos voksne pasienter med anurisk terminal nyresykdom var halveringstiden mellom og innenfor dialyseperiodene henholdsvis ca. 25 og 3,1 timer.

Den fraksjonelle elimineringen av levetiracetam var 51 % under et karakteristisk 4-timers dialyseforløp.

Nedsatt leverfunksjon

Hos personer med lett og moderat nedsatt leverfunksjon var det ingen relevant endring i clearance av levetiracetam. Hos de fleste personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon var clearance av levetiracetam redusert med mer enn 50 % på grunn av samtidig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Pediatrik populasjon

Barn (4 -12 år)

Farmakokinetikken hos barn er ikke undersøkt etter intravenøs administrasjon. Basert på de farmakokinetiske egenskapene til levetiracetam, farmakokinetikken hos voksne etter intravenøs administrasjon og farmakokinetikken hos barn etter oral administrasjon, forventes det imidlertid at eksponeringen (AUC) overfor levetiracetam er identisk hos barn mellom 4 og 12 år etter intravenøs og oral administrasjon.

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

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet og karsinogent potensial.

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

Det ble ikke sett bivirkninger på fertilitet eller reproduksjonsevne hos hann- eller hunnrotter ved doser på opptil 1800 mg/kg/dag (6 ganger maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m² eller eksponering) hos foreldre eller F1-generasjonen.

To studier av embryoføtal utvikling ble utført hos rotter med doser på 400, 1200 og 3600 mg/kg/dag. Ved 3600 mg/kg/dag ble det, i kun én av de to studiene, sett en lett reduksjon i fostervekt som var forbundet med en marginal økning i skjelettendringer / mindre anomalier. Det var ingen effekt på embryomortalitet og ingen økt insidens av misdannelser. NOAEL ("No Observed Adverse Effect Level") var 3600 mg/kg/dag for drektige hunnrotter (12 ganger maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m²) og 1200 mg/kg/dag for fostrene.

Fire studier av embryoføtal utvikling ble utført hos kanin med dosene 200, 600, 800, 1200 og 1800 mg/kg/dag. Ved dosenivået 1800 mg/kg/dag ble det induisert en markert toksisitet hos morydyrene og en reduksjon i fostervekt som var forbundet med økt insidens av foster med kardiovaskulære-/skjelettanomalier. NOAEL var <200 mg/kg/dag for morydyrene og 200 mg/kg/dag for fostrene (tilsvarende maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m²).

En studie av peri- og postnatal utvikling ble utført hos rotter med levetiracetamdoser på 70, 350 og 1800 mg/kg/dag. NOAEL var ≥1800 mg/kg/dag for F0-hunnene og for overlevelse, vekst og utvikling for F1-avkommet opptil ablaktasjon (6 ganger maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m²).

I neonatale og juvenile dyrestudier med rotter og hunder ble det ikke sett bivirkninger i noen av standardendepunktene for utvikling og modning ved doser opptil 1800 mg/kg/dag (6–17 ganger maksimal anbefalt dose til mennesker, beregnet ut fra mg/m²).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumacetat
Iseddik
Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Sett fra et mikrobiologisk synspunkt skal preparatet brukes umiddelbart etter fortynning. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstid under bruk og oppbevaringsforhold før bruk. Dette er vanligvis ikke mer enn 24 timer ved 2–8 °C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
Oppbevaringsbetingelser for fortynnet legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 ml hetteglass (type I) lukket med en grå brombutylgummipropp uten belegg og forseglet med en avrivbar aluminiums-/polypropylenhette.
Hver eske inneholder 10 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Se Tabell 1 for anbefalt tilberedning og administrering av Keppra konsentrat til infusjonsvæske for å oppnå en total daglig dose på 500 mg, 1000 mg, 2000 mg eller 3000 mg fordelt på to doser.

Tabell 1. Tilberedning og administrering av Keppra konsentrat til infusjonsvæske

Dose	Uttrekksvolum	Volum, fortynningsmiddel	Infusjons-tid	Administreringshyppighet	Total daglig dose
250 mg	2,5 ml (et halvt 5 ml hetteglass)	100 ml	15 minutter	To ganger daglig	500 mg/dag
500 mg	5 ml (ett 5 ml hetteglass)	100 ml	15 minutter	To ganger daglig	1000 mg/dag
1000 mg	10 ml (to 5 ml hetteglass)	100 ml	15 minutter	To ganger daglig	2000 mg/dag
1500 mg	15 ml (tre 5 ml hetteglass)	100 ml	15 minutter	To ganger daglig	3000 mg/dag

Dette legemidlet er kun til engangsbruk. Ikke anvendt oppløsning skal kastes.

Keppra konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er fysisk kompatibelt og kjemisk stabilt i minst 24 timer når det blandes med følgende fortynningsmidler og oppbevares i PVC-posen ved kontrollert romtemperatur på 15–25 °C.

Fortynningsmidler:

- Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning
- Ringer-laktat injeksjonsvæske, oppløsning
- Glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning

Legemiddel med partikler eller misfarging skal ikke brukes.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/146/033

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. september 2000

Dato for siste fornyelse: 20. august 2015

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Tabletter, filmdrasjerte

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

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

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

Mikstur, oppløsning

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Reseptpliktig legemiddel.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Kartong med 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x 1)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Keppra 250 mg filmdrasjerte tabletter
levetiracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 250 mg levetiracetam.

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

20 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
50 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter
100 x 1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

keppra 250 mg
Fritatt fra krav om blindeskrift 100 x 1 *tabletter*

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Kartong med 200 (2 x 100) med blue box

1. LEGEMIDLETS NAVN

Keppra 250 mg filmdrasjerte tabletter
levetiracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 250 mg levetiracetam.

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

Flerpakning: 200 (2 pakninger à 100) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/146/029 200 tabletter (2 pakninger à 100)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

keppra 250 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**Mellompakning med 100 tabletter for kartong med 200 (2 x 100) tabletter uten blue box****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Keppra 250 mg filmdrasjerte tabletter
levetiracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 250 mg levetiracetam.

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

100 filmdrasjerte tabletter
Del av en flerpakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Utløpsdato

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

keppra 250 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

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

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

Aluminium/PVC-blister

1. LEGEMIDLETS NAVN

Keppra 250 mg filmdrasjerte tabletter
levetiracetam

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

UCB-logo

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Kartong med 10, 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x 1), 120

1. LEGEMIDLETS NAVN

Keppra 500 mg filmdrasjerte tabletter
levetiracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 500 mg levetiracetam.

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

10 filmdrasjerte tabletter
20 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
50 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter
100 x 1 filmdrasjerte tabletter
120 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

keppra 500 mg
Fritatt fra krav om blindeskrift 100 x 1 tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Kartong med 200 (2 x 100) med blue box

1. LEGEMIDLETS NAVN

Keppra 500 mg filmdrasjerte tabletter
levetiracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 500 mg levetiracetam.

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

Flerpakning: 200 (2 pakninger à 100) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Utløpsdato

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/146/013 200 tabletter (2 pakninger à 100)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

keppra 500 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**Mellompakning med 100 tabletter for kartong med 200 (2 x 100) tabletter uten blue box****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Keppra 500 mg filmdrasjerte tabletter
levetiracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 500 mg levetiracetam.

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

100 filmdrasjerte tabletter
Del av en flerpakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Utløpsdato

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

keppra 500 mg

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

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

Aluminium/PVC-blister

1. LEGEMIDLETS NAVN

Keppra 500 mg filmdrasjerte tabletter
levetiracetam

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

UCB-logo

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Kartong med 20, 30, 50, 60, 80, 100, 100 (100 x 1)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Keppra 750 mg filmdrasjerte tabletter
levetiracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 750 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder paraoransje (E 110). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

20 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
50 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter
80 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter
100 x 1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/146/014 20 *tabletter*
EU/1/00/146/015 30 *tabletter*
EU/1/00/146/016 50 *tabletter*
EU/1/00/146/017 60 *tabletter*
EU/1/00/146/018 80 *tabletter*
EU/1/00/146/019 100 *tabletter*
EU/1/00/146/036 100 x 1 *tabletter*

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION IN BRAILLE

keppra 750 mg
Fritatt fra krav om blindeskrift 100 x 1 *tabletter*

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Kartong med 200 (2 x 100) med blue box

1. LEGEMIDLETS NAVN

Keppra 750 mg filmdrasjerte tabletter
levetiracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 750 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder paraoransje (E 110). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Flerpakning: 200 (2 pakninger à 100) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Utløpsdato

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/146/028 200 tabletter (2 pakninger à 100)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION IN BRAILLE**

keppra 750 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Mellompakning med 100 tabletter for kartong med 200 (2 x 100) tabletter uten blue box

1. LEGEMIDLETS NAVN

Keppra 750 mg filmdrasjerte tabletter
levetiracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 750 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder paraoransje (E 110). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 filmdrasjerte tabletter
Del av en flerpakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Utløpsdato

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

keppra 750 mg

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

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

Aluminium/PVC-blister

1. LEGEMIDLETS NAVN

Keppra 750 mg filmdrasjerte tabletter
levetiracetam

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

UCB-logo

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Kartong med 10, 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x 1)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Keppra 1000 mg filmdrasjerte tabletter
levetiracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1000 mg levetiracetam.

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

10 filmdrasjerte tabletter
20 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
50 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter
100 x 1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/146/020 10 tabletter
EU/1/00/146/021 20 tabletter
EU/1/00/146/022 30 tabletter
EU/1/00/146/023 50 tabletter
EU/1/00/146/024 60 tabletter
EU/1/00/146/025 100 tabletter
EU/1/00/146/037 100 x 1 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

keppra 1000 mg
Fritatt fra krav om blindeskrift 100 x 1 tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Kartong med 200 (2 x 100) med blue box

1. LEGEMIDLETS NAVN

Keppra 1000 mg filmdrasjerte tabletter
levetiracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1000 mg levetiracetam.

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

Flerpakning: 200 (2 pakninger à 100) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Utløpsdato

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/146/026 200 tabletter (2 pakninger à 100)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

keppra 1000 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Mellompakning med 100 tabletter for kartong med 200 (2 x 100) tabletter uten blue box

1. LEGEMIDLETS NAVN

Keppra 1000 mg filmdrasjerte tabletter
levetiracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1000 mg levetiracetam.

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

100 filmdrasjerte tabletter
Del av en flerpakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Utløpsdato

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

keppra 1000 mg

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

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

Aluminium/PVC-blister

1. LEGEMIDLETS NAVN

Keppra 1000 mg filmdrasjerte tabletter
levetiracetam

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

UCB-logo

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

Flaske med 300 ml

1. LEGEMIDLETS NAVN

Keppra 100 mg/ml mikstur, oppløsning
levetiracetam
Til voksne og barn fra og med 4 år

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver ml inneholder 100 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder E 216, E 218 og flytende maltitol.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

300 ml mikstur, oppløsning

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.
Bruk bare 10 ml-sprøyten som ligger i pakningen.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato
Skal brukes innen 7 måneder etter at flasken er åpnet.
Åpnet dato kun på ytterkartongen

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalflasken for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/146/027

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

keppra 100 mg per ml *kun på ytterkartongen*

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet. *Kun på ytterkartongen*

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

PC
SN
NN
kun på ytterkartongen

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

Flaske med 150 ml

1. LEGEMIDLETS NAVN

Keppra 100 mg/ml mikstur, oppløsning
levetiracetam
Til barn fra og med 6 måneder opptil 4 år

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver ml inneholder 100 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder E 216, E 218 og flytende maltitol.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

150 ml mikstur, oppløsning

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.
Bruk bare 5 ml-sprøyten som ligger i pakningen.
NY SPRØYTE

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato
Skal brukes innen 7 måneder etter at flasken er åpnet.
Åpnet dato kun på ytterkartongen

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalflasken for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/146/031

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

keppra 100 mg per ml *kun på ytterkartongen*

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet. *Kun på ytterkartongen*

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

PC
SN
NN
kun på ytterkartongen

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

Flaske med 150 ml

1. LEGEMIDLETS NAVN

Keppra 100 mg/ml mikstur, oppløsning
levetiracetam
Til barn fra og med 1 måned opptil 6 måneder

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver ml inneholder 100 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder E 216, E 218 og flytende maltitol.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

150 ml mikstur, oppløsning

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.
Bruk bare 1 ml-sprøyten som ligger i pakningen.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato
Skal brukes innen 7 måneder etter at flasken er åpnet.
Åpnet dato kun på ytterkartongen

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalflasken for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/146/032

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

keppra 100 mg per ml *kun på ytterkartongen*

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet. *Kun på ytterkartongen*

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

PC
SN
NN
kun på ytterkartongen

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Kartong med 10 hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN

Keppra 100 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
levetiracetam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Ett hetteglass inneholder 500 mg/5 ml levetiracetam.
Hver ml inneholder 100 mg levetiracetam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Andre innholdsstoffer er natriumacetat, iseddik, natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

500 mg/5 ml

10 hetteglass med konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intravenøs bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Utløpsdato
Brukes umiddelbart etter fortynning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/00/146/033 (*propp uten belegg*)

13. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Hetteglass med 5 ml

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Keppra 100 mg/ml sterilt konsentrat
levetiracetam
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP
Brukes umiddelbart etter fortynning.

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

500 mg/5 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Keppra 250 mg filmdrasjerte tabletter
Keppra 500 mg filmdrasjerte tabletter
Keppra 750 mg filmdrasjerte tabletter
Keppra 1000 mg filmdrasjerte tabletter
levetiracetam

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du eller barnet ditt begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Keppra er og hva det brukes mot

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

Keppra brukes:

- som eneste behandling hos voksne og ungdom fra og med 16 år som nylig har fått diagnosen epilepsi, for å behandle en spesiell form for epilepsi. Epilepsi er en tilstand der pasienten har gjentatte anfall. Levetiracetam brukes ved en epilepsiform der anfallene først bare påvirker den ene siden av hjernen, men som deretter kan spre seg til større deler av begge sider av hjernen (partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering). Levetiracetam gis til deg av legen for å redusere antall anfall.
- i tillegg til andre legemidler mot epilepsi for å behandle:
 - partielle epileptiske anfall med eller uten generalisering hos voksne, ungdom, barn og spedbarn fra og med 1 måned
 - myoklone anfall (kortvarige, støtlignende rykninger i en muskel eller en muskelgruppe) hos voksne og ungdom fra og med 12 år med juvenil myoklon epilepsi
 - primære generaliserte tonisk-kloniske anfall (store anfall, inkludert tap av bevissthet) hos voksne og ungdom fra og med 12 år med idiopatisk generalisert epilepsi (typen epilepsi som antas å være genetisk).

2. Hva du må vite før du bruker Keppra

Bruk ikke Keppra

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Keppra

- Dersom du har nyreproblemer, følg legens instruksjoner. Han/hun kan avgjøre om dosen skal justeres.

- Kontakt lege dersom du merker at barnet ditt vokser saktere eller det skjer en uventet utvikling av puberteten.
- Noen få personer som får behandling med legemidler mot epilepsi, slik som Keppra, har hatt tanker om å skade seg selv eller begå selvmord. Kontakt lege dersom du får symptomer på depresjon og/eller selvmordstanker.
- Dersom noen i familien din eller du selv har hatt uregelmessig hjerterytme (synlig på et elektrokardiogram), eller hvis du har en sykdom og/eller får en behandling som gjør deg utsatt for uregelmessige hjerteslag eller forstyrrelser i saltbalansen.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom noen av de følgende bivirkningene blir alvorlige eller varer lenger enn noen få dager:

- Unormale tanker, du er irritabel eller reagerer mer aggressivt enn vanlig, eller hvis du eller din familie og venner merker viktige endringer i sinnsstemning eller atferd.
- Forverring av epilepsi:
Anfallene dine kan i sjeldne tilfeller bli verre eller forekomme oftere, og da først og fremst i den første måneden etter oppstart av behandlingen eller etter økning av dosen.
Ved en svært sjelden form for epilepsi som oppstår tidlig (epilepsi forbundet med SCN8A-mutasjoner) og som forårsaker flere typer anfall og tap av ferdigheter, kan du oppleve at anfallene fortsetter eller blir verre i løpet av behandlingen.

Kontakt lege så snart som mulig hvis du får noen av disse nye symptomene mens du bruker Keppra.

Barn og ungdom

- Keppra skal ikke brukes som eneste behandling (monoterapi) til barn og ungdom under 16 år.

Andre legemidler og Keppra

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Ta ikke makrogol (en type avføringsmiddel) den siste timen før du skal ta levetiracetam eller den første timen etter at du har tatt levetiracetam, fordi dette kan føre til nedsatt effekt.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Levetiracetam kan brukes under graviditet kun hvis det anses som nødvendig etter nøye vurdering av lege.

Du skal ikke avslutte behandlingen uten å ha diskutert dette med lege.

En risiko for at det ufødte barnet ditt kan få medfødte misdannelser kan ikke utelukkes helt. To studier tyder ikke på økt risiko for autisme eller utviklingshemming hos barn født av mødre som ble behandlet med levetiracetam under graviditet. Det er imidlertid begrenset med tilgjengelige data om levetiracetams innvirkning på den nevrologiske utviklingen hos barn.

Amming anbefales ikke under behandling.

Kjøring og bruk av maskiner

Keppra kan føre til søvnighet, og kan derfor påvirke evnen til å kjøre bil eller betjene verktøy eller maskiner. Dette er mer sannsynlig i begynnelsen av behandlingen eller etter økning av dosen. Du bør ikke kjøre eller bruke maskiner før det er fastslått at evnen din til å utføre slike aktiviteter ikke blir påvirket.

Keppra 750 mg tabletter inneholder paraoransje (E 110)

Fargestoffet paraoransje (E 110) kan gi allergiske reaksjoner.

Keppra inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Keppra

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

Ta det antall tabletter som legen har forskrevet.

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

Tilleggsbehandling og monoterapi (Keppra som eneste behandling) (fra og med 16 år)

- **Voksne (≥ 18 år) og ungdom (12 til 17 år) som veier 50 kg eller mer:**
Anbefalt dose: mellom 1000 mg og 3000 mg daglig.
Når du begynner å bruke Keppra, vil legen først forskrive en **lavere dose** i 2 uker før du får den laveste daglige dosen.
Eksempel: Hvis den daglige dosen er tenkt å være 1000 mg, er den lave startdosen 1 tablett på 250 mg om morgenen og 1 tablett på 250 mg om kvelden, og dosen økes gradvis til den blir 1000 mg daglig etter 2 uker.
- **Ungdom (12 til 17 år) som veier 50 kg eller mindre:**
Legen vil forskrive den legemiddelformen av Keppra som egner seg best ut fra vekt og dose.
- **Dose til spedbarn (1 måned til 23 måneder) og barn (2 til 11 år) som veier mindre enn 50 kg:**
Legen vil forskrive den legemiddelformen av Keppra som egner seg best ut fra alder, vekt og dose.

Keppra 100 mg/ml mikstur er legemiddelformen som egner seg best til spedbarn og barn under 6 år og til barn og ungdom (6 til 17 år) som veier mindre enn 50 kg og når den nøyaktige dosen ikke kan gis med tabletter.

Hvordan du tar Keppra

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

Behandlingens varighet

- Keppra er beregnet til kronisk behandling. Du bør fortsette behandlingen med Keppra så lenge legen har sagt.
- Ikke avbryt behandlingen uten legens anbefaling, fordi dette kan føre til flere anfall.

Dersom du tar for mye av Keppra

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

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

Dersom du har glemt å ta Keppra

Kontakt legen hvis du har glemt én eller flere doser.

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

Dersom du avbryter behandling med Keppra

Behandlingen med Keppra skal avsluttes ved at dosen trappes gradvis ned for å unngå en økning av anfall. Hvis legen bestemmer at behandlingen med Keppra skal avsluttes, vil han/hun instruere deg i hvordan du gradvis trapper ned behandlingen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege umiddelbart eller oppsøk nærmeste legevakt dersom du opplever:

- svekkelse, føler deg ør eller svimmel eller har problemer med å puste, fordi dette kan være tegn på en alvorlig allergisk (anafylaktisk) reaksjon
- hevelse i ansikt, lepper, tunge eller svelg (Quinckes ødem)
- influensalignende symptomer og utslett i ansiktet, etterfulgt av utbredt utslett med feber, økte nivåer av leverenzymmer sett i blodprøver og økt mengde av en type hvite blodceller (eosinofili), forstørrede lymfeknuter og dersom du opplever at flere organer i kroppen er berørt (legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS))
- symptomer som lite urinvolum, tretthet, kvalme, oppkast, forvirring og hevelser i bein, ankler eller føtter, fordi dette kan være tegn på plutselig nedsatt nyrefunksjon
- hudutslett som kan bli til blemmer og ser ut som små blinker (flekker som er mørke i midten med lysere områder rundt, og med en mørk ring rundt kanten) (erythema multiforme)
- utbredt utslett med blemmer og hudavskalling, spesielt rundt munn, nese, øyne og kjønnsorganer (Stevens-Johnsons syndrom)
- en mer alvorlig form for utslett som forårsaker hudavskalling på mer enn 30 % av kroppsoverflaten (toksisk epidermal nekrolyse)
- tegn på alvorlige mentale forandringer eller hvis noen rundt deg legger merke til tegn på forvirring, søvnighet, hukommelsestap, svekket hukommelse (glemsomhet), unormal atferd eller andre tegn på nevrologiske forstyrrelser, inkludert ufrivillige eller ukontrollerte muskelbevegelser. Dette kan være symptomer på encefalopati.

Bivirkningene som oftest er rapportert er forkjølelse, søvnighet, hodepine, utmattelse og svimmelhet. I begynnelsen av behandlingen eller ved økning av dosen kan bivirkninger som søvnighet, tretthet og svimmelhet være vanligere. Disse bivirkningene vil imidlertid avta over tid.

Svært vanlige: forekommer hos flere enn 1 av 10 personer

- forkjølelse
- søvnighet, hodepine

Vanlige: forekommer hos opptil 1 av 10 personer

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

Mindre vanlige: forekommer hos opptil 1 av 100 personer

- nedsatt antall blodplater, nedsatt antall hvite blodceller
- vekttap, vektøkning
- selvmordsforsøk og selvmordstanker, mental ubalanse, unormal atferd, hallusinasjoner, sinne, forvirring, panikkanfall, følelsesmessig ustabilitet/humørsvingninger, uro
- hukommelsestap, svekket hukommelse (glemsomhet), nedsatt koordinasjon av bevegelser, kribling (parestesi), problemer med å holde på oppmerksomheten (konsentrasjonssvikt)
- dobbeltsyn, uklart syn
- økte/unormale verdier i leverfunksjonstester
- håravfall, eksem, kløe
- muskelsvakhet, muskelsmerter

- skade

Sjeldne: forekommer hos opptil 1 av 1000 personer

- infeksjon
- nedsatt antall av alle typer blodceller
- alvorlige allergiske reaksjoner (DRESS: en anafylaktisk reaksjon, det vil si en alvorlig og viktig allergisk reaksjon. Quinckes ødem: hevelse i ansikt, lepper, tunge og svelg)
- nedsatt mengde natrium i blodet
- selvmord, personlighetsforstyrrelser (atferdsproblemer), unormal tankegang (langsom tankegang, konsentrasjonsvansker)
- akutt forvirring (delirium)
- hjernesykdom (encefalopati). Se underavsnittet “Kontakt lege umiddelbart” for en detaljert beskrivelse av symptomer
- anfall kan bli verre eller forekomme oftere
- ukontrollerte muskelspasmer som påvirker hodet, kroppen, armer og bein, problemer med å kontrollere bevegelser, hyperkinesi (hyperaktivitet)
- endring i hjerterytmen (elektrokardiogram)
- betennelse i bukspyttkjertelen
- leversvikt, leverbetennelse (hepatitt)
- plutselig svekkelse av nyrefunksjonen
- hudutslett som kan bli til blemmer og ser ut som små blinker (flekker som er mørke i midten med lysere områder rundt, og med en mørk ring rundt kanten) (*erythema multiforme*), utbredt utslett med blemmer og hudavskalling, spesielt rundt munn, nese, øyne og kjønnsorganer (*Stevens-Johnsons syndrom*) og en mer alvorlig form som forårsaker hudavskalling på mer enn 30 % av kroppsoverflaten (*toksisk epidermal nekrolyse*)
- rabdomyolyse (nedbryting av muskelvev) og økt mengde kreatinfosfokinase i blodet. Forekomsten er betydelig høyere hos japanske pasienter enn hos ikke-japanske pasienter
- halting eller vanskeligheter med å gå
- kombinasjon av feber, muskelstivhet, ustabil blodtrykk og hjerterytme, forvirring, lavt bevissthetsnivå (kan være tegn på en tilstand kalt *malignt nevroleptikasyndrom*). Forekomsten er signifikant høyere hos japanske pasienter sammenlignet med ikke-japanske pasienter.

Svært sjeldne: forekommer hos opptil 1 av 10 000 personer

- gjentatte uønskede tanker eller følelser eller trang til å gjøre noe om og om igjen (tvangslidelse, også kalt OCD).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Keppra

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Keppra

Virkestoff er levetiracetam.

Én tablett Keppra 250 mg inneholder 250 mg levetiracetam.

Én tablett Keppra 500 mg inneholder 500 mg levetiracetam.

Én tablett Keppra 750 mg inneholder 750 mg levetiracetam.

Én tablett Keppra 1000 mg inneholder 1000 mg levetiracetam.

Andre innholdsstoffer er:

Tablettkjerne: Krysskarmellosenatrium, makrogol 6000, silika kolloidal vannfri, magnesiumstearat.

Filmdrasjering: Polyvinylalkohol, delvis hydrolysert, titandioksid (E 171), makrogol 3350, talkum, fargestoffer*.

* Fargestoffene er:

250 mg tabletter: indigokarmin aluminiumlakk (E 132)

500 mg tabletter: gult jernoksid (E 172)

750 mg tabletter: paraoransje aluminiumlakk (E 110), rødt jernoksid (E 172)

Hvordan Keppra ser ut og innholdet i pakningen

Keppra 250 mg filmdrasjerte tabletter er blå, 13 mm, avlange, har delestrek og er preget med koden "ucb" og "250" på den ene siden.

Delestreken er kun for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tabletten, og ikke for å dele den i like doser.

Keppra 500 mg filmdrasjerte tabletter er gule, 16 mm, avlange, har delestrek og er preget med koden "ucb" og "500" på den ene siden.

Delestreken er kun for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tabletten, og ikke for å dele den i like doser.

Keppra 750 mg filmdrasjerte tabletter er oransje, 18 mm, avlange, har delestrek og er preget med koden "ucb" og "750" på den ene siden.

Delestreken er kun for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tabletten, og ikke for å dele den i like doser.

Keppra 1000 mg filmdrasjerte tabletter er hvite, 19 mm, avlange, har delestrek og er preget med koden "ucb" og "1000" på den ene siden.

Delestreken er kun for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tabletten, og ikke for å dele den i like doser.

Keppra tabletter er pakket i blisterpakninger som leveres i esker som inneholder:

- 250 mg: 20, 30, 50, 60, 100 x 1 eller 100 filmdrasjerte tabletter og flerpakninger som inneholder 200 (2 pakninger à 100) filmdrasjerte tabletter.
- 500 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100 eller 120 filmdrasjerte tabletter og flerpakninger som inneholder 200 (2 pakninger à 100) filmdrasjerte tabletter.
- 750 mg: 20, 30, 50, 60, 80, 100 x 1 eller 100 filmdrasjerte tabletter og flerpakninger som inneholder 200 (2 pakninger à 100) filmdrasjerte tabletter.
- 1000 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 x 1 eller 100 filmdrasjerte tabletter og flerpakninger som inneholder 200 (2 pakninger à 100) filmdrasjerte tabletter.

Pakningene med 100 x 1 tabletter er perforerte endoseblistere av aluminium/PVC. Alle andre pakninger er standard aluminium/PVC-blister.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis i handelen.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Brussel, Belgia.

Tilvirker

UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgia.
eller

Aesica Pharmaceuticals S.r.l., Via Praglia 15, I-10044 Pianezza, Italia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

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

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

Deutschland

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Nederland

UCB Pharma B.V.

Tel: + 31 / (0)76-573 11 40

Eesti

OÜ Medfiles

Tel: +372 730 5415

Norge

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Ελλάδα

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

Österreich

UCB Pharma GmbH

Tel: + 43 (0)1 291 80 00

España

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 696 99 20

France

UCB Pharma S.A.

Tél : + 33 / (0)1 47 29 44 35

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda.

Tel: + 351 / 21 302 5300

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

România

UCB Pharma România 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

Lifepharm (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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {måned ÅÅÅÅ}.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Keppra 100 mg/ml mikstur, oppløsning levetiracetam

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du eller barnet ditt begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Keppra er og hva det brukes mot

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

Keppra brukes:

- som eneste behandling hos voksne og ungdom fra og med 16 år som nylig har fått diagnosen epilepsi, for å behandle en spesiell form for epilepsi. Epilepsi er en tilstand der pasienten har gjentatte anfall. Levetiracetam brukes ved en epilepsiform der anfallene først bare påvirker den ene siden av hjernen, men som deretter kan spre seg til større deler av begge sider av hjernen (partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering). Levetiracetam gis til deg av legen for å redusere antall anfall.
- i tillegg til andre legemidler mot epilepsi for å behandle:
 - partielle epileptiske anfall med eller uten generalisering hos voksne, ungdom, barn og spedbarn fra og med 1 måned
 - myoklone anfall (kortvarige, støtlignende rykninger i en muskel eller en muskelgruppe) hos voksne og ungdom fra og med 12 år med juvenil myoklon epilepsi
 - primære generaliserte tonisk-kloniske anfall (store anfall, inkludert tap av bevissthet) hos voksne og ungdom fra og med 12 år med idiopatisk generalisert epilepsi (typen epilepsi som antas å være genetisk).

2. Hva du må vite før du bruker Keppra

Bruk ikke Keppra

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Keppra

- Dersom du har nyreproblemer, følg legens instruksjoner. Han/hun kan avgjøre om dosen skal justeres.
- Kontakt lege dersom du merker at barnet ditt vokser saktere eller det skjer en uventet utvikling av puberteten.

- Noen få personer som får behandling med legemidler mot epilepsi, slik som Keppra, har hatt tanker om å skade seg selv eller begå selvmord. Kontakt lege dersom du får symptomer på depresjon og/eller selvmordstanker.
- Dersom noen i familien din eller du selv har hatt uregelmessig hjerterytme (synlig på et elektrokardiogram), eller hvis du har en sykdom og/eller får en behandling som gjør deg utsatt for uregelmessige hjerteslag eller forstyrrelser i saltbalansen.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom noen av de følgende bivirkningene blir alvorlige eller varer lenger enn noen få dager:

- Unormale tanker, du er irritabel eller reagerer mer aggressivt enn vanlig, eller hvis du eller din familie og venner merker viktige endringer i sinnsstemning eller atferd.
- Forverring av epilepsi:
Anfallene dine kan i sjeldne tilfeller bli verre eller forekomme oftere, og da først og fremst i den første måneden etter oppstart av behandlingen eller etter økning av dosen.
Ved en svært sjelden form for epilepsi som oppstår tidlig (epilepsi forbundet med SCN8A-mutasjoner) og som forårsaker flere typer anfall og tap av ferdigheter, kan du oppleve at anfallene fortsetter eller blir verre i løpet av behandlingen.

Kontakt lege så snart som mulig hvis du får noen av disse nye symptomene mens du bruker Keppra.

Barn og ungdom

- Keppra skal ikke brukes som eneste behandling (monoterapi) til barn og ungdom under 16 år.

Andre legemidler og Keppra

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Ta ikke makrogol (en type avføringsmiddel) den siste timen før du skal ta levetiracetam eller den første timen etter at du har tatt levetiracetam, fordi dette kan føre til nedsatt effekt.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Levetiracetam kan brukes under graviditet kun hvis det anses som nødvendig etter nøye vurdering av lege.

Du skal ikke avslutte behandlingen uten å ha diskutert dette med lege.

En risiko for at det ufødte barnet ditt kan få medfødte misdannelser kan ikke utelukkes helt. To studier tyder ikke på økt risiko for autisme eller utviklingshemming hos barn født av mødre som ble behandlet med levetiracetam under graviditet. Det er imidlertid begrenset med tilgjengelige data om levetiracetams innvirkning på den nevrologiske utviklingen hos barn.

Amming anbefales ikke under behandling.

Kjøring og bruk av maskiner

Keppra kan føre til søvnighet, og kan derfor påvirke evnen til å kjøre bil eller betjene verktøy eller maskiner. Dette er mer sannsynlig i begynnelsen av behandlingen eller etter økning av dosen. Du bør ikke kjøre eller bruke maskiner før det er fastslått at evnen din til å utføre slike aktiviteter ikke blir påvirket.

Keppra inneholder metylparahydroksybenzoat, propylparahydroksybenzoat og maltitol

Keppra mikstur inneholder metylparahydroksybenzoat (E 218) og propylparahydroksybenzoat (E 216), som kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens først etter en stund).

Keppra mikstur inneholder også maltitol. Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor (ikke tåler) noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Keppra inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ml, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Keppra

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

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

Ta miksturen slik legen har forskrevet.

Monoterapi (Keppra som eneste behandling) (fra og med 16 år)

Voksne (≥ 18 år) og ungdom (fra og med 16 år):

Riktig dose skal måles opp med 10 ml-sprøyten som er inkludert i pakningen for pasienter fra og med 4 år.

Anbefalt dose: Keppra tas to ganger daglig, fordelt på to like doser, hver av de oppmålte dosene skal være mellom 5 ml (500 mg) og 15 ml (1500 mg).

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

Tilleggsbehandling

Dose til voksne og ungdom (12 til 17 år) :

Riktig dose skal måles opp med 10 ml-sprøyten som er inkludert i pakningen for pasienter fra og med 4 år.

Anbefalt dose: Keppra tas to ganger daglig, fordelt på to like doser, hver av de oppmålte dosene skal være mellom 5 ml (500 mg) og 15 ml (1500 mg).

Dose til barn fra og med 6 måneder:

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

Til barn i alderen 6 måneder til 4 år, skal riktig dose måles opp med **5 ml**-sprøyten som er inkludert i pakningen.

Til barn over 4 år, skal riktig dose måles opp med **10 ml**-sprøyten som er inkludert i pakningen.

Anbefalt dose: Keppra tas to ganger daglig, fordelt på to like doser, hver av de oppmålte dosene skal være mellom 0,1 ml (10 mg) og 0,3 ml (30 mg) per kg kroppsvekt hos barnet (se tabell nedenfor for eksempler på dosering).

Dose til barn fra og med 6 måneder:

Vekt	Startdose: 0,1 ml/kg to ganger daglig	Maksimal dose: 0,3 ml/kg to ganger daglig
6 kg	0,6 ml to ganger daglig	1,8 ml to ganger daglig
8 kg	0,8 ml to ganger daglig	2,4 ml to ganger daglig
10 kg	1 ml to ganger daglig	3 ml to ganger daglig
15 kg	1,5 ml to ganger daglig	4,5 ml to ganger daglig
20 kg	2 ml to ganger daglig	6 ml to ganger daglig
25 kg	2,5 ml to ganger daglig	7,5 ml to ganger daglig
Fra 50 kg	5 ml to ganger daglig	15 ml to ganger daglig

Dose til spedbarn (1 måned opptil 6 måneder):

Til spedbarn i alderen 1 måned opptil 6 måneder skal riktig dose måles opp med **1 ml**-sprøyten som er inkludert i pakningen.

Anbefalt dose: Keppra tas to ganger daglig, fordelt på to like doser, hver av de oppmålte dosene skal være mellom 0,07 ml (7 mg) og 0,21 ml (21 mg) per kg kroppsvekt hos barnet (se tabell nedenfor for eksempler på dosering).

Dose til spedbarn (1 måned opptil 6 måneder):

Vekt	Startdose: 0,07 ml/kg to ganger daglig	Maksimal dose: 0,21 ml/kg to ganger daglig
4 kg	0,3 ml to ganger daglig	0,85 ml to ganger daglig
5 kg	0,35 ml to ganger daglig	1,05 ml to ganger daglig
6 kg	0,45 ml to ganger daglig	1,25 ml to ganger daglig
7 kg	0,5 ml to ganger daglig	1,5 ml to ganger daglig

Bruk:

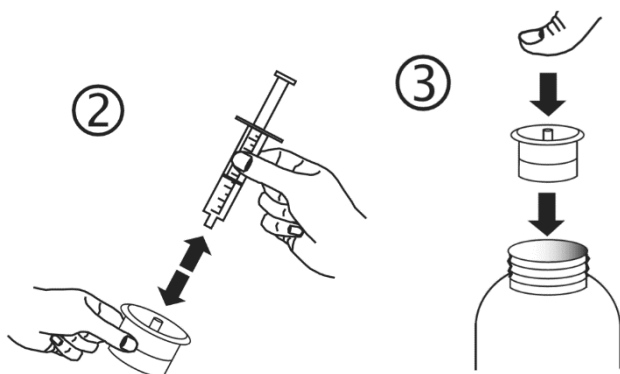
Etter oppmåling av riktig dose med passende sprøyte, kan Keppra mikstur spes ut i et glass vann eller en tåteflaske. Du kan ta Keppra med eller uten mat. Etter svelging vil du kanskje kjenne en bitter smak av levetiracetam.

Bruksanvisning for sprøyten:

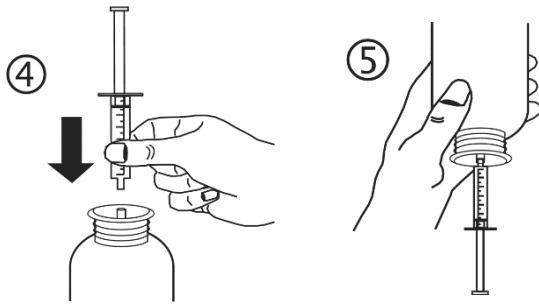
- Åpne flasken: trykk på korken og vri mot klokken (figur 1).



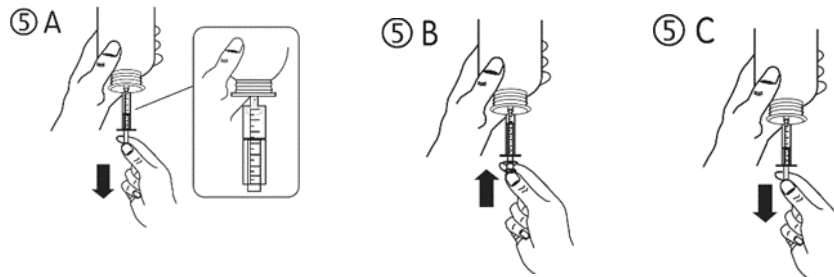
- Følg disse trinnene første gang du tar Keppra:
 - Ta adapteren av oralsprøyten (figur 2).
 - Sett adapteren ned i åpningen på toppen av flasken (figur 3). Sørg for at den sitter godt fast. Det er ikke nødvendig å fjerne adapteren etter bruk.



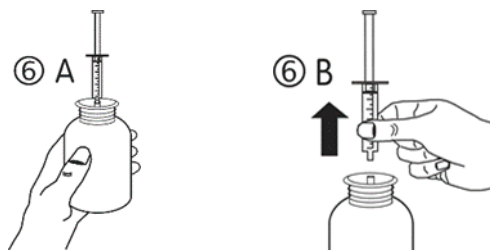
- Følg disse trinnene hver gang du tar Keppra:
 - Plasser oralsprøyten i åpningen på adapteren (figur 4).
 - Snu flasken opp ned (figur 5).



- Hold flasken opp ned med den ene hånden, og bruk den andre hånden til å fylle oralsprøyten.
- Fyll oralsprøyten med en liten mengde av oppløsningen ved å trekke stemplet ned (figur 5A).
- Skyv deretter stemplet oppover for å fjerne eventuelle luftbobler (figur 5B).
- Trekk stemplet ned til målestreken på oralsprøyten som angir antall milliliter (ml) som er forskrevet av legen (figur 5C). Stemplet kan bevege seg innover i sprøytesylindern igjen i forbindelse med den første doseringen. Påse derfor at stemplet holdes i samme posisjon inntil sprøyten er koblet fra flasken.



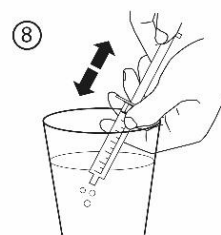
- Snu flasken slik at åpningen vender opp (figur 6A). Fjern sprøyten fra adapteren (figur 6B).



- Tøm innholdet i sprøyten i et glass med vann eller tåteflaske ved å presse stemplet til bunnen av sprøyten (figur 7).



- Drikk hele innholdet i glasset/tåteflasken.
- Lukk flasken med skrukorken av plast (det er ikke nødvendig å fjerne adapteren).
- For å vaske sprøyten, skyll kun med kaldt vann. Beveg stemplet ut og inn flere ganger for å fylle og tømme sprøyten med vann, uten å ta de to sprøytedelene fra hverandre (figur 8).
- Oppbevar flasken, oralsprøyten og pakningsvedlegget i esken.



Behandlingens varighet:

- Keppra er beregnet til kronisk behandling. Du bør fortsette behandlingen med Keppra så lenge legen har sagt.
- Ikke avbryt behandlingen uten legens anbefaling, fordi dette kan føre til flere anfall.

Dersom du tar for mye av Keppra

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

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

Dersom du har glemt å ta Keppra

Kontakt legen hvis du har glemt én eller flere doser.

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Keppra

Behandlingen med Keppra avsluttes ved at dosen trappes gradvis ned for å unngå en økning av anfall. Hvis legen bestemmer at behandlingen med Keppra skal avsluttes, vil han/hun instruere deg i hvordan du gradvis trapper ned behandlingen med Keppra.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege umiddelbart eller oppsøk nærmeste legevakt dersom du opplever:

- svekkelse, føler deg ør eller svimmel eller har problemer med å puste, fordi dette kan være tegn på en alvorlig allergisk (anafylaktisk) reaksjon
- hevelse i ansikt, lepper, tunge eller svelg (Quinckes ødem)
- influensalignende symptomer og utslett i ansiktet, etterfulgt av utbredt utslett med feber, økte nivåer av leverenzymene sett i blodprøver og økt mengde av en type hvite blodceller (eosinofili), forstørrede lymfeknuter og dersom du opplever at flere organer i kroppen er berørt (legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS))
- symptomer som lite urinvolum, tretthet, kvalme, oppkast, forvirring og hevelser i bein, ankler eller føtter, fordi dette kan være tegn på plutselig nedsatt nyrefunksjon
- hudutslett som kan bli til blemmer og ser ut som små blinker (flekker som er mørke i midten med lysere områder rundt, og med en mørk ring rundt kanten) (erythema multiforme)
- utbredt utslett med blemmer og hudavskalling, spesielt rundt munn, nese, øyne og kjønnsorganer (Stevens-Johnsons syndrom)
- en mer alvorlig form for utslett som forårsaker hudavskalling på mer enn 30 % av kroppsoverflaten (toksisk epidermal nekrolyse)
- tegn på alvorlige mentale forandringer eller hvis noen rundt deg legger merke til tegn på forvirring, søvnighet, hukommelsestap, svekket hukommelse (glemsomhet), unormal atferd

eller andre tegn på nevrologiske forstyrrelser, inkludert ufrivillige eller ukontrollerte muskelbevegelser. Dette kan være symptomer på encefalopati.

Bivirkningene som oftest er rapportert er forkjølelse, søvnighet, hodepine, utmattelse og svimmelhet. I begynnelsen av behandlingen eller ved økning av dosen kan bivirkninger som søvnighet, tretthet og svimmelhet være vanligere. Disse bivirkningene vil imidlertid avta over tid.

Svært vanlige: forekommer hos flere enn 1 av 10 personer

- forkjølelse
- søvnighet, hodepine

Vanlige: forekommer hos opptil 1 av 10 personer

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

Mindre vanlige: forekommer hos opptil 1 av 100 personer

- nedsatt antall blodplater, nedsatt antall hvite blodceller
- vekttap, vektøkning
- selvmordsforsøk og selvmordstanker, mental ubalanse, unormal atferd, hallusinasjoner, sinne, forvirring, panikkanfall, følelsesmessig ustabilitet/humørsvingninger, uro
- hukommelsestap, svekket hukommelse (glemsomhet), nedsatt koordinasjon av bevegelser, kribling (parestesi), problemer med å holde på oppmerksomheten (konsentrasjonssvikt)
- dobbeltsyn, uklart syn
- økte/unormale verdier i leverfunksjonstester
- håravfall, eksem, kløe
- muskelsvakhet, muskelsmerter
- skade

Sjeldne: forekommer hos opptil 1 av 1000 personer

- infeksjon
- nedsatt antall av alle typer blodceller
- alvorlige allergiske reaksjoner (DRESS: en anafylaktisk reaksjon, det vil si en alvorlig og viktig allergisk reaksjon. Quinckes ødem: hevelse i ansikt, lepper, tunge og svelg)
- nedsatt mengde natrium i blodet
- selvmord, personlighetsforstyrrelser (atferdsproblemer), unormal tankegang (langsom tankegang, konsentrasjonsvansker)
- akutt forvirring (delirium)
- hjernesykdom (encefalopati). Se underavsnittet "Kontakt lege umiddelbart" for en detaljert beskrivelse av symptomer
- anfall kan bli verre eller forekomme oftere
- ukontrollerte muskelspasmer som påvirker hodet, kroppen, armer og bein, problemer med å kontrollere bevegelser, hyperkinesi (hyperaktivitet)
- endring i hjerterytmen (elektrokardiogram)
- betennelse i bukspyttkjertelen
- leversvikt, leverbetennelse (hepatitt)
- plutselig svekkelse av nyrefunksjonen
- hudutslett som kan bli til blemmer og ser ut som små blinker (flekker som er mørke i midten med lysere områder rundt, og med en mørk ring rundt kanten) (*erythema multiforme*), utbredt utslett med blemmer og hudavskalling, spesielt rundt munn, nese, øyne og kjønnsorganer

(*Stevens-Johnsons syndrom*) og en mer alvorlig form som forårsaker hudavskalling på mer enn 30 % av kroppsoverflaten (*toksisk epidermal nekrolyse*)

- rabdomyolyse (nedbryting av muskelvev) og økt mengde kreatinfosfokinase i blodet. Forekomsten er betydelig høyere hos japanske pasienter enn hos ikke-japanske pasienter
- halting eller vanskeligheter med å gå.
- kombinasjon av feber, muskelstivhet, ustabil blodtrykk og hjerterytme, forvirring, lavt bevissthetsnivå (kan være tegn på en tilstand kalt *malignt nevroleptikasyndrom*). Forekomsten er signifikant høyere hos japanske pasienter sammenlignet med ikke-japanske pasienter.

Svært sjeldne: forekommer hos opptil 1 av 10 000 personer

- gjentatte uønskede tanker eller følelser eller trang til å gjøre noe om og om igjen (tvangslidelse, også kalt OCD).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Keppra

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Skal brukes innen 7 måneder etter at flasken er åpnet.

Oppbevares i originalflasken for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Keppra

Virkestoff er levetiracetam. Hver ml inneholder 100 mg levetiracetam.

Andre innholdsstoffer er: Natriumsitrat, sitronsyremonohydrat, metylparahydroksybenzoat (E 218), propylparahydroksybenzoat (E 216), ammoniumglykyrrisat, glyserol (E 422), flytende maltitol (E 965), acesulfamkalium (E 950), druesmak, rensset vann.

Hvordan Keppra ser ut og innholdet i pakningen

Keppra 100 mg/ml mikstur er en klar væske.

Glassflasken med 300 ml Keppra (til barn fra og med 4 år, ungdom og voksne) er pakket i en eske som inneholder en 10 ml oralsprøyte (med en målestrek for hver 0,25 ml) og en adapter til sprøyten.

Glassflasken med 150 ml Keppra (til spedbarn og små barn fra og med 6 måneder opptil 4 år) er pakket i eske som inneholder en 5 ml oralsprøyte (med en målestrek for hver 0,1 ml fra 0,3 ml til 5 ml og for hver 0,25 ml fra 0,25 ml til 5 ml) og en adapter til sprøyten.

Glassflasken med 150 ml Keppra (til spedbarn fra og med 1 måned opptil 6 måneder) er pakket i eske som inneholder en 1 ml oralsprøyte (med en målestrek for hver 0,05 ml) og en adapter til sprøyten.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Brussel, Belgia.

Tilvirker

NextPharma SAS, 17 Route de Meulan, F-78520 Limay, Frankrike.

eller

UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

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

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

Deutschland

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Nederland

UCB Pharma B.V.

Tel: + 31 / (0)76-573 11 40

Eesti

OÜ Medfiles

Tel: +372 730 5415

Norge

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Ελλάδα

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

Österreich

UCB Pharma GmbH

Tel: + 43 (0)1 291 80 00

España

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 696 99 20

France

UCB Pharma S.A.

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda.

Tel: + 351 / 21 302 5300

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

România

UCB Pharma România 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

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka

Sími: + 45 / 32 46 24 00

Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: +358 9 2514 4221

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

Latvija

Medfiles SIA
Tel: +371 67 370 250

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {måned ÅÅÅÅ}.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Keppra 100 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning levetiracetam

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du eller barnet ditt begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Keppra er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Keppra
3. Hvordan Keppra blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Keppra
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Keppra er og hva det brukes mot

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

Keppra brukes:

- som eneste behandling hos voksne og ungdom fra og med 16 år som nylig har fått diagnosen epilepsi, for å behandle en spesiell form for epilepsi. Epilepsi er en tilstand der pasienten har gjentatte anfall. Levetiracetam brukes ved en epilepsiform der anfallene først bare påvirker den ene siden av hjernen, men som deretter kan spre seg til større deler av begge sider av hjernen (partielle epileptiske anfall med eller uten sekundær generalisering). Levetiracetam gis til deg av legen for å redusere antall anfall.
- i tillegg til andre legemidler mot epilepsi for å behandle:
 - partielle epileptiske anfall med eller uten generalisering hos voksne, ungdom og barn fra og med 4 år
 - myoklone anfall (kortvarige, støtlignende rykninger i en muskel eller en muskelgruppe) hos voksne og ungdom fra og med 12 år med juvenil myoklon epilepsi
 - primære generaliserte tonisk-kloniske anfall (store anfall, inkludert tap av bevissthet) hos voksne og ungdom fra og med 12 år med idiopatisk generalisert epilepsi (typen epilepsi som antas å være genetisk).

Keppra konsentrat til infusjonsvæske er et alternativ for pasienter når det for en periode ikke er mulig å bruke tabletter eller mikstur.

2. Hva du må vite før du får Keppra

Bruk ikke Keppra

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du får Keppra

- Dersom du har nyreproblemer, følg legens instruksjoner. Han/hun kan avgjøre om dosen skal justeres.

- Kontakt lege dersom du merker at barnet ditt vokser saktere eller det skjer en uventet utvikling av puberteten.
- Noen få personer som får behandling med legemidler mot epilepsi, slik som Keppra, har hatt tanker om å skade seg selv eller begå selvmord. Kontakt lege dersom du får symptomer på depresjon og/eller selvmordstanker.
- Dersom noen i familien din eller du selv har hatt uregelmessig hjerterytme (synlig på et elektrokardiogram), eller hvis du har en sykdom og/eller får en behandling som gjør deg utsatt for uregelmessige hjerteslag eller forstyrrelser i saltbalansen.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom noen av de følgende bivirkningene blir alvorlige eller varer lenger enn noen få dager:

- Unormale tanker, du er irritabel eller reagerer mer aggressivt enn vanlig, eller hvis du eller din familie og venner merker viktige endringer i sinnsstemning eller atferd.
- Forverring av epilepsi:
Anfallene dine kan i sjeldne tilfeller bli verre eller forekomme oftere, og da først og fremst i den første måneden etter oppstart av behandlingen eller etter økning av dosen.
Ved en svært sjelden form for epilepsi som oppstår tidlig (epilepsi forbundet med SCN8A-mutasjoner) og som forårsaker flere typer anfall og tap av ferdigheter, kan du oppleve at anfallene fortsetter eller blir verre i løpet av behandlingen.

Kontakt lege så snart som mulig hvis du får noen av disse nye symptomene mens du bruker Keppra.

Barn og ungdom

- Keppra skal ikke brukes som eneste behandling (monoterapi) til barn og ungdom under 16 år.

Andre legemidler og Keppra

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

Ta ikke makrogol (en type avføringsmiddel) den siste timen før du skal ta levetiracetam eller den første timen etter at du har tatt levetiracetam, fordi dette kan føre til nedsatt effekt.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Levetiracetam kan brukes under graviditet kun hvis det anses som nødvendig etter nøye vurdering av lege.

Du skal ikke avslutte behandlingen uten å ha diskutert dette med lege.

En risiko for at det ufødte barnet ditt kan få medfødte misdannelser kan ikke utelukkes helt. To studier tyder ikke på økt risiko for autisme eller utviklingshemming hos barn født av mødre som ble behandlet med levetiracetam under graviditet. Det er imidlertid begrenset med tilgjengelige data om levetiracetams innvirkning på den nevrologiske utviklingen hos barn.

Amming anbefales ikke under behandling.

Kjøring og bruk av maskiner

Keppra kan føre til søvnighet, og kan derfor påvirke evnen til å kjøre bil eller betjene verktøy eller maskiner. Dette er mer sannsynlig i begynnelsen av behandlingen eller etter økning av dosen. Du bør ikke kjøre eller bruke maskiner før det er fastslått at evnen din til å utføre slike aktiviteter ikke blir påvirket.

Keppra inneholder natrium

En maksimal enkeltdose av Keppra-konsentrat inneholder 2,5 mmol (eller 57 mg) natrium (0,8 mmol (eller 19 mg) natrium per hetteglass). Dette tilsvarer 2,85 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person. Dette må tas hensyn til dersom du er på en kontrollert natriumdiett.

3. Hvordan Keppra blir gitt

Keppra vil bli gitt som en intravenøs infusjon (drypp i en blodåre) av en lege eller sykepleier. Keppra må gis to ganger daglig, én gang om morgenen og én gang om kvelden, til omtrent samme tid hver dag.

Infusjonsvæske er et alternativ til tabletter og mikstur. Du kan bytte fra filmdrasjerte tabletter eller fra mikstur til infusjonsvæske, eller omvendt, uten at dosen justeres. Din totale daglige dose og hvor ofte den gis, endres ikke.

Tilleggsbehandling og monoterapi (Keppra som eneste behandling) (fra og med 16 år)

Voksne (≥ 18 år) og ungdom (12 til 17 år) som veier 50 kg eller mer:

Anbefalt dose: mellom 1000 mg og 3000 mg daglig.

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

Dose til barn (4 til 11 år) og ungdom (12 til 17 år) som veier mindre enn 50 kg:

Anbefalt dose: mellom 20 mg per kg kroppsvekt og 60 mg per kg kroppsvekt daglig.

Hvordan Keppra gis:

Keppra er til intravenøs bruk (gis direkte i en blodåre).

Den anbefalte dosen skal fortynnes i minst 100 ml forlikelig fortynningsmiddel og gis som en infusjon (drypp) i løpet av 15 minutter.

For leger og sykepleiere finnes det en mer detaljert instruksjon for riktig bruk av Keppra i punkt 6.

Behandlingens varighet:

- Det finnes ingen informasjon om bruk av levetiracetam intravenøst i perioder på mer enn 4 dager.

Dersom du avbryter behandling med Keppra:

Som for andre legemidler mot epilepsi skal behandlingen med Keppra avsluttes ved at dosen trappes gradvis ned for å unngå en økning av anfall. Hvis legen bestemmer at behandlingen med Keppra skal avsluttes, vil han/hun instruere deg i hvordan du gradvis trapper ned behandlingen med Keppra.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege umiddelbart eller oppsøk nærmeste legevakt dersom du opplever:

- svekkelse, føler deg ør eller svimmel eller har problemer med å puste, fordi dette kan være tegn på en alvorlig allergisk (anafylaktisk) reaksjon
- hevelse i ansikt, lepper, tunge eller svelg (Quinckes ødem)
- influensalignende symptomer og utslett i ansiktet, etterfulgt av utbredt utslett med feber, økte nivåer av leverenzymene sett i blodprøver og økt mengde av en type hvite blodceller (eosinofili), forstørrede lymfeknuter og dersom du opplever at flere organer i kroppen er berørt (legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS))
- symptomer som lite urinvolum, tretthet, kvalme, oppkast, forvirring og hevelser i bein, ankler eller føtter, fordi dette kan være tegn på plutselig nedsatt nyrefunksjon
- hudutslett som kan bli til blemmer og ser ut som små blinker (flekker som er mørke i midten med lysere områder rundt, og med en mørk ring rundt kanten) (erythema multiforme)
- utbredt utslett med blemmer og hudavskalling, spesielt rundt munn, nese, øyne og kjønnsorganer (Stevens-Johnsons syndrom)

- en mer alvorlig form for utslett som forårsaker hudavskalling på mer enn 30 % av kroppsoverflaten (toksisk epidermal nekrolyse)
- tegn på alvorlige mentale forandringer eller hvis noen rundt deg legger merke til tegn på forvirring, søvnighet, hukommelsestap, svekket hukommelse (glemsomhet), unormal atferd eller andre tegn på nevrologiske forstyrrelser, inkludert ufrivillige eller ukontrollerte muskelbevegelser. Dette kan være symptomer på encefalopati.

Bivirkningene som oftest er rapportert er forkjølelse, søvnighet, hodepine, utmattelse og svimmelhet. I begynnelsen av behandlingen eller ved økning av dosen kan bivirkninger som søvnighet, tretthet og svimmelhet være vanligere. Disse bivirkningene vil imidlertid avta over tid.

Svært vanlige: forekommer hos flere enn 1 av 10 personer

- forkjølelse
- søvnighet, hodepine

Vanlige: forekommer hos opptil 1 av 10 personer

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

Mindre vanlige: forekommer hos opptil 1 av 100 personer

- nedsatt antall blodplater, nedsatt antall hvite blodceller
- vekttap, vektøkning
- selvmordsforsøk og selvmordstanker, mental ubalanse, unormal atferd, hallusinasjoner, sinne, forvirring, panikkanfall, følelsesmessig ustabilitet/humørsvingninger, uro
- hukommelsestap, svekket hukommelse (glemsomhet), nedsatt koordinasjon av bevegelser, kribling (parestesi), problemer med å holde på oppmerksomheten (konsentrasjonssvikt)
- dobbeltsyn, uklart syn
- økte/unormale verdier i leverfunksjonstester
- håravfall, eksem, kløe
- muskelsvakhet, muskelsmerter
- skade

Sjeldne: forekommer hos opptil 1 av 1000 personer

- infeksjon
- nedsatt antall av alle typer blodceller
- alvorlige allergiske reaksjoner (DRESS: en anafylaktisk reaksjon, det vil si en alvorlig og viktig allergisk reaksjon. Quinckes ødem: hevelse i ansikt, lepper, tunge og svelg)
- nedsatt mengde natrium i blodet
- selvmord, personlighetsforstyrrelser (atferdsproblemer), unormal tankegang (langsom tankegang, konsentrasjonsvansker)
- akutt forvirring (delirium)
- hjernesykdom (encefalopati). Se underavsnittet "Kontakt lege umiddelbart" for en detaljert beskrivelse av symptomer
- anfall kan bli verre eller forekomme oftere
- ukontrollerte muskelspasmer som påvirker hodet, kroppen, armer og bein, problemer med å kontrollere bevegelser, hyperkinesi (hyperaktivitet)
- endring i hjerterytmen (elektrokardiogram)
- betennelse i bukspyttkjertelen
- leversvikt, leverbetennelse (hepatitt)
- plutselig svekkelse av nyrefunksjonen

- hudutslett som kan bli til blemmer og ser ut som små blinker (flekker som er mørke i midten med lysere områder rundt, og med en mørk ring rundt kanten) (*erythema multiforme*), utbredt utslett med blemmer og hudavskalling, spesielt rundt munn, nese, øyne og kjønnsorganer (*Stevens-Johnsons syndrom*) og en mer alvorlig form som forårsaker hudavskalling på mer enn 30 % av kroppsoverflaten (*toksisk epidermal nekrolyse*)
- rabdomyolyse (nedbryting av muskelvev) og økt mengde kreatinfosfokinase i blodet. Forekomsten er betydelig høyere hos japanske pasienter enn hos ikke-japanske pasienter
- halting eller vanskeligheter med å gå.
- kombinasjon av feber, muskelstivhet, ustabil blodtrykk og hjerterytme, forvirring, lavt bevissthetsnivå (kan være tegn på en tilstand kalt *malignt nevroleptikasyndrom*). Forekomsten er signifikant høyere hos japanske pasienter sammenlignet med ikke-japanske pasienter.

Svært sjeldne: forekommer hos opptil 1 av 10 000 personer

- gjentatte uønskede tanker eller følelser eller trang til å gjøre noe om og om igjen (tvangslidelse, også kalt OCD).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Keppra

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Keppra

Virkestoff er levetiracetam. Hver ml inneholder 100 mg levetiracetam.

Andre innholdsstoffer er: Natriumacetat, iseddik, natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Keppra ser ut og innholdet i pakningen

Keppra konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat) er en klar, fargeløs væske.

Keppra konsentrat til infusjonsvæske er pakket i en eske som inneholder 10 hetteglass med 5 ml.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Brussel, Belgia.

Tilvirker

UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgia
eller

Aesica Pharmaceuticals S.r.l., Via Praglia, 15, I-10044 Pianezza, Italia.

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien
UCB Pharma SA/NV
Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

България
Ю СИ БИ България ЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika
UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Danmark
UCB Nordic A/S
Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland
UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

Eesti
OÜ Medfiles
Tel: +372 730 5415

Ελλάδα
UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España
UCB Pharma, S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France
UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska
Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland
UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland
UCB Nordic A/S
Sími: + 45 / 32 46 24 00

Italia
UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος
Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Lietuva
UAB Medfiles
Tel: +370 5 246 16 40

Luxembourg/Luxemburg
UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Magyarország
UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta
Pharmasud Ltd.
Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland
UCB Pharma B.V.
Tel: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge
UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Österreich
UCB Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 291 80 00

Polska
UCB Pharma Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal
UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda.
Tel: + 351 / 21 302 5300

România
UCB Pharma România S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija
Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika
UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland
UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: +358 9 2514 4221

Sverige
UCB Nordic A/S

Tηλ: + 357 22 34 74 40

Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

Latvija

Medfiles SIA

Tel: +371 67 370 250

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {måned ÅÅÅÅ}.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Instruksjoner for riktig bruk av Keppra finnes i avsnitt 3.

Ett hetteglass med Keppra-konsentrat inneholder 500 mg levetiracetam (5 ml konsentrat med 100 mg/ml). Se Tabell 1 for anbefalt tilberedning og administrering av Keppra-konsentrat for å oppnå en total daglig dose på 500 mg, 1000 mg, 2000 mg eller 3000 mg fordelt på to doser.

Tabell 1. Tilberedning og administrering av Keppra-konsentrat

Dose	Uttrekksvolum	Volum, fortynningsmiddel	Infusjons-tid	Administrerings-hyppighet	Total daglig dose
250 mg	2,5 ml (et halvt 5 ml hetteglass)	100 ml	15 minutter	To ganger daglig	500 mg/dag
500 mg	5 ml (ett 5 ml hetteglass)	100 ml	15 minutter	To ganger daglig	1000 mg/dag
1000 mg	10 ml (to 5 ml hetteglass)	100 ml	15 minutter	To ganger daglig	2000 mg/dag
1500 mg	15 ml (tre 5 ml hetteglass)	100 ml	15 minutter	To ganger daglig	3000 mg/dag

Dette legemidlet er kun til engangsbruk. Ikke anvendt oppløsning skal kastes.

Holdbarhet etter fortynning: Av mikrobiologiske årsaker skal preparatet brukes umiddelbart etter fortynning. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -forhold før administrering. Dette er vanligvis ikke mer enn 24 timer ved 2–8 °C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Keppra-konsentrat er fysisk kompatibelt og kjemisk stabilt i minst 24 timer når det blandes med følgende fortynningsmidler og oppbevares i PVC-posen ved kontrollert romtemperatur på 15–25 °C.

Fortynningsmidler:

- Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning
- Ringer-laktat injeksjonsvæske, oppløsning
- Glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning

Vedlegg IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for levetiracetam har PRAC kommet fram til følgende vitenskapelige konklusjoner:

I lys av de tilgjengelige dataene fra de observasjonelle populasjonsbaserte registerstudiene med nyere informasjon om risikoen for nevroutviklingsforstyrrelser hos barn som eksponeres prenatalt for levetiracetam, konkluderte PRAC med at produktinformasjonen for legemidler som inneholder levetiracetam bør endres i samsvar med dette.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling er CHMP enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for levetiracetam mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder levetiracetam er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).