

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Keppra 250 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 250 mg levetiracetam.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Blå, 13 mm avlång, med skåra samt med "ucb" och "250" ingraverat på ena sidan.

Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Keppra är indicerat som monoterapi vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna och ungdomar från 16 år med nydiagnostiserad epilepsi.

Keppra är indicerat som tilläggsbehandling

- vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, ungdomar, barn och spädbarn från en månads ålder med epilepsi.
- vid myokloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med juvenil myoklonisk epilepsi.
- vid primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med idiopatisk generaliserad epilepsi.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

##### *Partiella anfall*

Den rekommenderade dosen för monoterapi (från 16 år) och tilläggsbehandling är densamma och i enlighet med vad som anges nedan.

##### *Samtliga indikationer*

*Vuxna (≥18 år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger 50 kg eller mer*

Den initiala terapeutiska dosen är 500 mg två gånger dagligen. Denna dos kan sättas från första behandlingsdagen. En lägre initial dos om 250 mg två gånger dagligen kan emellertid ges baserat på läkarens bedömning av behovet av att minska anfall kontra potentiella biverkningar. Denna dos kan ökas till 500 mg två gånger dagligen efter två veckor.

Den dagliga dosen kan ökas upp till 1500 mg två gånger dagligen beroende på klinisk respons och tolerabilitet. Dosjustering kan ske med ökning och minskning om 250 mg eller 500 mg två gånger dagligen varannan till var fjärde vecka.

Ungdomar (12 till 17 år) som väger mindre än 50 kg och barn från 1 månads ålder

Läkaren bör förskriva den bäst lämpade läkemedelsformen, förpackningsstorleken och styrkan utifrån vikt, ålder och dos. Se avsnittet *Pediatrisk population* för dosjusteringar utifrån vikt.

#### Avslutande av behandling

Om levetiracetam-behandlingen måste avbrytas rekommenderas en gradvis utsättning (t ex till vuxna och ungdomar som väger mer än 50 kg: en dosminskning med 500 mg två gånger dagligen varannan till var fjärde vecka; till spädbarn äldre än 6 månader, barn och ungdomar som väger mindre än 50 kg: dosminskningar bör inte överstiga 10 mg/kg två gånger dagligen varannan vecka; till spädbarn (yngre än 6 månader): dosminskningar bör inte överstiga 7 mg/kg två gånger dagligen varannan vecka).

#### Särskilda patientgrupper

##### *Äldre (65 år och äldre)*

Dosjustering rekommenderas till äldre patienter med nedsatt njurfunktion (se "Nedsatt njurfunktion" nedan).

##### *Nedsatt njurfunktion*

Den dagliga dosen måste justeras individuellt med hänsyn till njurfunktion.

För vuxna patienter, se tabellen nedan och justera dosen enligt denna. För att använda denna doseringstabell måste patientens kreatininclearance ( $CL_{cr}$ ) ml/min uppskattas.  $CL_{cr}$  ml/min kan värderas genom bestämning av serumkreatinin (mg/dl), för vuxna och ungdomar som väger 50 kg eller mer, genom att använda följande formel:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{ålder (år)}] \times \text{vikt (kg)}}{72 \times \text{serumkreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ för kvinnor})$$

Därefter justeras  $CL_{cr}$  för kroppens ytareal (BSA; body surface area) enligt följande:

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

Dosjustering för vuxna och ungdomar som väger mer än 50 kg med nedsatt njurfunktion:

| Grupp                                                                         | Kreatininclearance<br>(ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | Dos och frekvens                                |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Normal                                                                        | ≥ 80                                                | 500 till 1500 mg två gånger per dag             |
| Lätt                                                                          | 50-79                                               | 500 till 1000 mg två gånger per dag             |
| Måttlig                                                                       | 30-49                                               | 250 till 750 mg två gånger per dag              |
| Svår                                                                          | < 30                                                | 250 till 500 mg två gånger per dag              |
| Patienter med njursjukdom i slutstadiet<br>som genomgår dialys <sup>(1)</sup> | -                                                   | 500 till 1000 mg en gång per dag <sup>(2)</sup> |

<sup>(1)</sup> En startdos om 750 mg rekommenderas första behandlingsdagen med levetiracetam.

<sup>(2)</sup> Efter dialys rekommenderas en tilläggsdos om 250 till 500 mg.

För barn med nedsatt njurfunktion måste levetiracetamdosen justeras efter njurfunktionen eftersom clearance av levetiracetam är beroende av njurfunktionen. Denna rekommendation är baserad på en studie på vuxna patienter med nedsatt njurfunktion.

$CL_{cr}$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kan värderas genom bestämning av serumkreatinin (mg/dl), för yngre ungdomar, barn och spädbarn, genom att använda följande formel (Schwartz formel):

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

ks=0,45 hos fullgångna spädbarn och upp till 1 år; ks=0,55 hos barn yngre än 13 år och ungdomar (flickor); ks=0,7 hos ungdomar (pojkar).

Dosjustering för spädbarn, barn och ungdomar som väger mindre än 50 kg med nedsatt njurfunktion:

| Grupp                                                       | Kreatinin-clearance<br>(ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | Dos och frekvens <sup>(1)</sup>                                                      |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                             |                                                      | Spädbarn 1 månad till yngre än 6 månader                                             | Spädbarn 6 till 23 månader, barn och ungdomar som väger mindre än 50 kg               |
| Normal                                                      | ≥ 80                                                 | 7 till 21 mg/kg (0,07 till 0,21 ml/kg) två gånger per dag                            | 10 till 30 mg/kg (0,10 till 0,30 ml/kg) två gånger per dag                            |
| Lätt                                                        | 50-79                                                | 7 till 14 mg/kg (0,07 till 0,14 ml/kg) två gånger per dag                            | 10 till 20 mg/kg (0,10 till 0,20 ml/kg) två gånger per dag                            |
| Måttlig                                                     | 30-49                                                | 3,5 till 10,5 mg/kg (0,035 till 0,105 ml/kg) två gånger per dag                      | 5 till 15 mg/kg (0,05 till 0,15 ml/kg) två gånger per dag                             |
| Svår                                                        | < 30                                                 | 3,5 till 7 mg/kg (0,035 till 0,07 ml/kg) två gånger per dag                          | 5 till 10 mg/kg (0,05 till 0,10 ml/kg) två gånger per dag                             |
| Patienter med njursjukdom i slutstadiet som genomgår dialys | --                                                   | 7 till 14 mg/kg (0,07 till 0,14 ml/kg) en gång per dag <sup>(2)</sup> <sup>(4)</sup> | 10 till 20 mg/kg (0,10 till 0,20 ml/kg) en gång per dag <sup>(3)</sup> <sup>(5)</sup> |

<sup>(1)</sup> Keppra oral lösning bör användas för doser under 250 mg, när doseringsrekommendationen inte kan uppnås genom att ta flera tabletter å 250 mg och till patienter som inte kan svälja tabletter.

<sup>(2)</sup> 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) som initialdos rekommenderas på behandlingens första dag med levetiracetam.

<sup>(3)</sup> 15 mg/kg (0,15 ml/kg) som initialdos rekommenderas på behandlingens första dag med levetiracetam.

<sup>(4)</sup> Efter dialys rekommenderas en tilläggsdos om 3,5 till 7 mg/kg (0,035 till 0,07 ml/kg).

<sup>(5)</sup> Efter dialys rekommenderas en tilläggsdos om 5 till 10 mg/kg (0,05 till 0,10 ml/kg).

### Nedsatt leverfunktion

Det behövs ingen dosjustering hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion kan kreatininclearance ge en underskattning av njurinsufficiensen. Därför rekommenderas en 50%:ig reduktion av den dagliga dosen när kreatininclearance är <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Pediatrik population

Läkaren bör förskriva den bäst lämpade läkemedelsformen, förpackningsstorleken och styrkan utifrån ålder, vikt och dos.

Tabletterna är inte anpassade för användning till spädbarn och barn under 6 år. Keppra oral lösning är den beredningsform som bör användas till denna population. Dessutom är tillgängliga tablettstyrkor inte lämpliga som initialbehandling hos barn som väger mindre än 25 kg, till patienter som inte kan svälja tabletter eller för administrering av doser under 250 mg. I alla dessa fall bör Keppra oral lösning användas.

### Monoterapi

Säkerhet och effekt med Keppra som monoterapi har inte säkerställts för barn och ungdomar under 16 år.

Data saknas.

*Ungdomar (16 och 17 år) som väger 50 kg eller mer med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering och nydiagnostiserad epilepsi*

Se ovanstående avsnitt om *Vuxna (≥18 år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger 50 kg eller mer.*

*Tilläggsterapi för spädbarn från 6 till 23 månader, barn (2 till 11 år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger mindre än 50 kg*

Keppra oral lösning är den beredningsform som bör användas till spädbarn och barn under 6 år.

För barn 6 år och äldre bör Keppra oral lösning användas för doser under 250 mg, när doseringsrekommendationen inte kan uppnås genom att ta flera tabletter á 250 mg och till patienter som inte kan svälja tabletter.

Lägsta effektiva dos ska användas för samtliga indikationer. Startdosen för barn och ungdomar som väger 25 kg bör vara 250 mg två gånger dagligen med en maximal dos på 750 mg två gånger dagligen.

Dosen för barn som väger 50 kg eller mer är densamma som för vuxna för samtliga indikationer. Se ovanstående avsnitt om *Vuxna (≥18 år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger 50 kg eller mer* beträffande samtliga indikationer.

*Tilläggsterapi för spädbarn från 1 månads ålder till mindre än 6 månaders ålder*

Den orala lösningen är den beredningsform som ska användas till spädbarn.

#### Administreringssätt

De filmdragerade tabletterna måste intas peroralt och sväljas med tillräcklig mängd vätska och kan tas med eller utan föda. Efter oral administrering kan levetiracetam ge en bitter smak. Den dagliga dosen delas upp på två lika stora doser.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller andra pyrrolidonderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Nedsatt njurfunktion

Administrering av levetiracetam till patienter med nedsatt njurfunktion kan kräva dosjustering. Hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion rekommenderas utredning av njurfunktionen före fastställande av dosen (se avsnitt 4.2).

#### Akut njurskada

Användning av levetiracetam har i mycket sällsynta fall associerats med akut njurskada, med debut efter några dagar till flera månader.

#### Cytopenier

Sällsynta fall av cytopenier (neutropeni, agranulocytos, leukopeni, trombocytopeni och pancytopeni) har förekommit i samband med administrering av levetiracetam, vanligtvis i början av behandlingen. Fullständig blodstatus rekommenderas hos patienter som upplever betydande svaghet, pyrexia, återkommande infektioner eller koagulationsrubbningar (se avsnitt 4.8).

#### Själv mord

Själv mord, självmordsförsök, suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlats med antiepileptika (inklusive levetiracetam). En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd.

Därför ska patienter övervakas för tecken på depression och/eller suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådas till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på depression och/eller suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

### Onormalt och aggressivt uppförande

Levetiracetam kan orsaka psykotiska symtom och avvikande beteende, inklusive irritabilitet och aggressivitet. Patienter som behandlas med levetiracetam ska övervakas med avseende på utveckling av psykiatriska tecken som tyder på betydande förändringar av sinnesstämning och/eller personlighet. Om sådana beteenden observeras ska anpassning av behandlingen eller en gradvis utsättning av behandlingen övervägas. Om man överväger utsättning, se avsnitt 4.2.

### Försämring av anfall

Liksom med andra typer av antiepileptika kan levetiracetam i sällsynta fall förvärra anfallsfrekvensen eller anfallens allvarlighetsgrad. Denna paradoxala effekt har oftast rapporterats inom den första månaden efter initiering av levetiracetam eller ökning av dosen. Effekten har varit reversibel vid utsättande av läkemedlet eller minskning av dosen. Patienten ska uppmanas att omedelbart kontakta sin läkare i händelse av förvärrad epilepsi.

Brist på effekt eller försämring av anfall har till exempel rapporterats hos patienter med epilepsi förknippad med mutationer på spänningsstyrda natriumkanalers alfa-8-subenhet (SCN8A).

### Förlängt QT-intervall på EKG

Förlängt QT-intervall har i sällsynta fall observerats på EKG under övervakningen efter godkännandet för försäljning. Levetiracetam ska användas med försiktighet hos patienter med QTc-intervallförlängning hos patienter som får samtidig behandling med läkemedel som påverkar QTc-intervall eller hos patienter med relevant befintlig hjärtsjukdom eller elektrolytstörningar.

### Pediatrisk population

Keppra tabletter är inte anpassade för behandling av spädbarn och barn yngre än 6 år.

Tillgängliga data på barn tyder inte på någon påverkan på tillväxt och pubertet. Långtidseffekter på inlärning, intelligens, tillväxt, endokrina funktioner, pubertet och förmåga att få barn är fortfarande okända hos barn.

### Innehåll av natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Antiepileptika

Data från kliniska studier före marknadsföring genomförda på vuxna indikerar att levetiracetam inte påverkar andra antiepileptikas serumkoncentrationer (fenytoin, karbamazepin, valproatsyra, fenobarbital, lamotrigin, gabapentin och primidon) och att dessa antiepileptika inte påverkar levetiracetams farmakokinetik.

Liksom hos vuxna finns inga belägg för kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner hos pediatriska patienter som fått upp till 60 mg/kg/dag av levetiracetam.

En retrospektiv utvärdering av farmakokinetiska interaktioner hos barn och ungdomar med epilepsi (4 till 17 år) bekräftade att tilläggsbehandling med oralt administrerad levetiracetam inte påverkade serumkoncentrationer vid steady state av samtidigt administrerad karbamazepin och valproat. Data tydde dock på ett 20% högre clearance av levetiracetam hos barn som tar enzyminducerande antiepileptiska läkemedel. Dosjusteringar krävs inte.

### Probenecid

Probenecid (500 mg fyra gånger dagligen), ett ämne som blockerar njurarnas tubulära sekretion, har visats hämma renal utsöndring av den primära metaboliten men inte av levetiracetam. Koncentrationen av denna metabolit förblir emellertid låg.

### Metotrexat

Samtidig administrering av levetiracetam och metotrexat har rapporterats minska clearance för metotrexat, vilket resulterar i högre/förlängd blodkoncentration av metotrexat till potentiellt toxiska

nivåer. Nivåerna av metotrexat och levetiracetam i blod bör övervakas noga hos patienter som behandlas samtidigt med de två läkemedlen.

#### Perorala preventivmedel och andra farmakokinetiska interaktioner

Levetiracetam 1000 mg dagligen påverkade inte farmakokinetiken hos perorala preventivmedel (etinyl-estradiol och levonorgestrel); endokrina parametrar (luteiniseringshormon och progesteron) ändrades inte. Levetiracetam 2000 mg dagligen påverkade inte farmakokinetiken hos digoxin och warfarin; protrombintiden ändrades inte. Samtidig administrering med digoxin, perorala preventivmedel och warfarin påverkade inte levetiracetams farmakokinetik.

#### Laxermedel

Det har förekommit enstaka rapporter om minskad effekt av levetiracetam när det osmotiska laxermedlet makrogol har administrerats samtidigt med oralt levetiracetam. Makrogol bör därför inte tas oralt inom en timme före och en timme efter intag av levetiracetam.

#### Föda och alkohol

Levetiracetams absorptionsgrad ändrades inte av föda, men absorptionshastigheten minskade något. Det finns inga data rörande interaktion mellan levetiracetam och alkohol.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder bör få råd från en specialist. Behandling med levetiracetam bör omprövas när en kvinna planerar att bli gravid. Som med alla antiepileptika ska plötslig utsättning av levetiracetam undvikas, eftersom detta kan leda till anfall med allvarliga följder för både kvinnan och det ofödda barnet. Monoterapi är om möjligt alltid att föredra eftersom behandling med flera antiepileptika kan vara förenad med en större risk för medfödda missbildningar än monoterapi, beroende på vilka antiepileptika som används.

#### Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor, som exponerats för levetiracetam som monoterapi (över 1 800, där exponeringen skedde under den 1:a trimestern hos över 1 500 av dem), har dokumenterats efter marknads godkännandet och tyder inte på någon ökning av risken för allvarliga medfödda missbildningar. Det finns begränsad evidens tillgänglig för den neurologiska utvecklingen hos barn som exponerats för levetiracetam monoterapi *in utero*. Data från två observationella populationsbaserade registerstudier som genomförts i stort sett i samma dataset från de nordiska länderna och som omfattade mer än 1000 barn födda av kvinnor med epilepsi som prenatalt exponerats för levetiracetam monoterapi tyder inte på någon ökad risk för autismspektrumtillstånd eller intellektuell funktionsnedsättning jämfört med barn födda av kvinnor med epilepsi som inte exponerats för ett antiepileptiskt läkemedel *in utero*. Den genomsnittliga uppföljningstiden för barn i levetiracetamgruppen var kortare än för gruppen av barn som inte exponerats för något antiepileptiskt läkemedel (t.ex. 4,4 år jämfört med 6,8 år i en av studierna).

Levetiracetam kan användas under graviditet om det efter noggrant övervägande anses vara kliniskt nödvändigt. I sådana fall rekommenderas den lägsta effektiva dosen.

Fysiologiska förändringar under graviditet kan påverka levetiracetam-koncentrationen. Minskad levetiracetam-koncentration i plasma har observerats under graviditet. Denna minskning är mer uttalad under tredje trimestern (upp till 60% av utgångsvärdet före graviditet). Lämplig klinisk behandling ska säkerställas för gravida kvinnor som behandlas med levetiracetam.

#### Amning

Levetiracetam utsöndras i human bröstmjolk. Därför rekommenderas inte amning.

Om levetiracetam-behandling är nödvändig under amning, ska nyttan/risken med behandling dock vägas mot vikten av amning.

### Fertilitet

I djurstudier upptäcktes ingen effekt på fertilitet (se avsnitt 5.3). Inga kliniska data finns, eventuell risk för människa är okänd.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Levetiracetam har liten eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Då känsligheten kan variera mellan individer, kan vissa patienter uppleva somnolens eller andra symtom relaterade till centrala nervsystemet, särskilt i början av behandlingen eller efter dosökning. Därför rekommenderas försiktighet hos dessa patienter vid aktiviteter som kräver skärpt uppmärksamhet, t ex framförande av fordon eller handhavande av maskinell utrustning. Patienter rekommenderas att inte framföra fordon eller använda maskiner tills det är fastställt att deras förmåga att utföra sådana aktiviteter inte påverkas.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De oftast rapporterade biverkningarna var nasofaryngit, somnolens, huvudvärk, utmattning och yrsel. Säkerhetsprofilen nedan baseras på den sammanlagda säkerhetsanalysen av placebokontrollerade kliniska studier avseende alla indikationer, med totalt 3416 patienter behandlade med levetiracetam. Dessa data är kompletterade med användning av levetiracetam i öppna fortsättningsstudier samt med erfarenhet efter marknadsföring. Levetiracetams säkerhetsprofil är i allmänhet densamma i alla åldersgrupper (vuxna och pediatrika patienter) och för alla godkända epilepsi-indikationer.

### Lista över biverkningar

Biverkningar som rapporterats från kliniska studier (vuxna, ungdomar, barn och spädbarn >1 månad) och efter marknadsföring listas i följande tabell efter organklass och frekvens. Biverkningarna presenteras i fallande allvarlighetsgrad och deras frekvens är definierad på följande sätt: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); och mycket sällsynta ( $< 1/10\,000$ ).

| <u>MedDRA<br/>organklass</u>             | <u>Frekvens</u>           |                |                              |                                                                                                                                                                         |                         |
|------------------------------------------|---------------------------|----------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
|                                          | <u>Mycket<br/>vanliga</u> | <u>Vanliga</u> | <u>Mindre vanliga</u>        | <u>Sällsynta</u>                                                                                                                                                        | <u>Mycket sällsynta</u> |
| <u>Infektioner och<br/>infestationer</u> | Nasofaryngit              |                |                              | Infektion                                                                                                                                                               |                         |
| <u>Blodet och<br/>lymfsystemet</u>       |                           |                | Trombocytopeni,<br>leukopeni | Pancytopeni,<br>neutropeni,<br>agranulocytos                                                                                                                            |                         |
| <u>Immunsystemet</u>                     |                           |                |                              | Läkemedelsutlösta<br>utslag med<br>eosinofili och<br>systemiska<br>symtom<br>(DRESS) <sup>(1)</sup> ,<br>hypersensitivitet<br>(inklusive<br>angioödem och<br>anafylaxi) |                         |
| <u>Metabolism och<br/>nutrition</u>      |                           | Anorexi        | Viktninskning,<br>viktökning | Hyponatremi                                                                                                                                                             |                         |

| <u>MedDRA<br/>organklass</u>                                                        | <u>Frekvens</u>                 |                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                             |                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                                     | <u>Mycket<br/>vanliga</u>       | <u>Vanliga</u>                                                                                    | <u>Mindre vanliga</u>                                                                                                                                                                                                | <u>Sällsynta</u>                                                                                                                                            | <u>Mycket sällsynta</u>      |
| <u>Psykiska<br/>störningar</u>                                                      |                                 | Depression,<br>fientlighet/<br>aggression,<br>ångest,<br>insomni,<br>nervositet/<br>irritabilitet | Självmodsförs<br>ök,<br>självmodstank<br>ar, psykotisk<br>störning,<br>onormalt<br>uppförande,<br>hallucination,<br>ilska, förvirring,<br>panikattack,<br>emotionell<br>labilitet/<br>humörsvägnin<br>gar, agitation | Självmod,<br>personlighets-<br>störningar,<br>onormalt<br>tänkande, delirium                                                                                | Tvångssyndrom <sup>(2)</sup> |
| <u>Centrala och<br/>perifera<br/>nervsystemet</u>                                   | Somnole<br>ns,<br>huvudvär<br>k | Konvulsion,<br>balansrubbni<br>ng, yrsel,<br>letargi,<br>tremor                                   | Amnesi,<br>försämring av<br>minnet,<br>onormal<br>koordination/at<br>axi, parestesi,<br>störning i<br>uppmärksamhet<br>en                                                                                            | Koreoatetos,<br>dyskinesi,<br>hyperkinesi,<br>gångrubbning,<br>encefalopati,<br>försämring av<br>anfall, malignt<br>neuroleptikasyn<br>dr om <sup>(3)</sup> |                              |
| <u>Ögon</u>                                                                         |                                 |                                                                                                   | Diplopi, dimsyn                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                             |                              |
| <u>Öron och<br/>balansorgan</u>                                                     |                                 | Vertigo                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                             |                              |
| <u>Hjärtat</u>                                                                      |                                 |                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                      | Förlängt<br>QT-intervall på<br>EKG                                                                                                                          |                              |
| <u>Andningsvägar,<br/>bröstkorg och<br/>mediastinum</u>                             |                                 | Hosta                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                             |                              |
| <u>Magtarmkanalen</u>                                                               |                                 | Buksmärt,<br>diarré,<br>dyspepsi,<br>kräkningar,<br>illamående                                    |                                                                                                                                                                                                                      | Pankreatit                                                                                                                                                  |                              |
| <u>Lever och<br/>gallvägar</u>                                                      |                                 |                                                                                                   | Onormalt<br>leverfunktionste<br>st                                                                                                                                                                                   | Leversvikt, hepatit                                                                                                                                         |                              |
| <u>Hud och subkutan<br/>vävnad</u>                                                  |                                 | Utslag                                                                                            | Alopece, eksem,<br>klåda                                                                                                                                                                                             | Toxisk epidermal<br>nekrolis, Stevens-<br>Johnsons<br>syndrom,<br>erythema<br>multiforme                                                                    |                              |
| <u>Muskuloskeletala<br/>systemet och<br/>bindväv</u>                                |                                 |                                                                                                   | Muskelsvaghet,<br>myalgi                                                                                                                                                                                             | Rabdomiolys och<br>förhöjt<br>kreatinfosfokinas i<br>blodet <sup>(3)</sup>                                                                                  |                              |
| <u>Njurar och<br/>urinvägar</u>                                                     |                                 |                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                      | Akut njurskada                                                                                                                                              |                              |
| <u>Allmänna symtom<br/>och/eller symtom<br/>vid<br/>administreringsstäl<br/>let</u> |                                 | Asteni/<br>utmattning                                                                             |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                             |                              |

| <u>MedDRA<br/>organklass</u>                                                | <u>Frekvens</u>           |                |                       |                  |                         |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------|-----------------------|------------------|-------------------------|
|                                                                             | <u>Mycket<br/>vanliga</u> | <u>Vanliga</u> | <u>Mindre vanliga</u> | <u>Sällsynta</u> | <u>Mycket sällsynta</u> |
| <u>Skador och<br/>förgiftningar och<br/>behandlings-<br/>komplikationer</u> |                           |                | Skada                 |                  |                         |

<sup>(1)</sup> Se Beskrivning av utvalda biverkningar.

<sup>(2)</sup> Mycket sällsynta fall där tvångssyndrom (OCD) utvecklats hos patienter med underliggande anamnes av OCD eller psykisk störning har observerats vid övervakning efter godkännande för försäljning.

<sup>(3)</sup> Prevalensen är signifikant högre hos japanska patienter jämfört med hos icke-japanska patienter.

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Överkänslighetsreaktioner som påverkar flera organ*

Överkänslighetsreaktioner som påverkar flera organ (även kallade DRESS, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) har rapporterats i sällsynta fall hos patienter som behandlats med levetiracetam. Kliniska manifestationer kan utvecklas 2 till 8 veckor efter påbörjad behandling. Dessa reaktioner varierar i uttryck, men orsakar vanligtvis feber, utslag, ansiktsödem, lymfadenopati, hematologiska avvikelser och kan vara förknippade med påverkan i olika organsystem, främst levern. Vid misstanke om överkänslighetsreaktion i flera organ ska levetiracetam sättas ut.

Risken för anorexi är högre när levetiracetam administreras samtidigt med topiramat.

I flera fall av alopeci sågs återhämtning när Keppra sattes ut.

Benmargssuppression identifierades i några av fallen av pancytopeni.

Fall med encefalopati inträffade vanligen i början av behandlingen (några dagar till några månader) och var reversibla efter avslutad behandling.

### Pediatrisk population

Hos patienter i åldern 1 månad till yngre än 4 år har totalt 190 patienter behandlats med levetiracetam i placebokontrollerade studier och öppna fortsättningsstudier. Sextio av dessa patienter behandlades med levetiracetam i placebokontrollerade studier. Hos patienter i åldern 4-16 år har totalt 645 patienter behandlats med levetiracetam i placebokontrollerade studier och öppna fortsättningsstudier. 233 av dessa patienter behandlades med levetiracetam i placebokontrollerade studier. I båda dessa åldersgrupper är data kompletterade med erfarenhet av levetiracetamanvändning efter marknadsföringen.

Dessutom exponerades 101 spädbarn yngre än 12 månader i en säkerhetsstudie efter marknadsföringen. Inga nya säkerhetsrisker för levetiracetam identifierades för spädbarn yngre än 12 månader med epilepsi.

Levetiracetams biverkningsprofil är i allmänhet densamma i alla åldersgrupper och för alla godkända epilepsi-indikationer. Resultat av säkerheten hos pediatrika patienter i placebokontrollerade studier överensstämde med levetiracetams säkerhetsprofil hos vuxna utom för beteende- och psykiatriska biverkningar som var vanligare hos barn än hos vuxna. Hos barn och ungdomar i åldern 4-16 år rapporterades kräkning (mycket vanlig, 11,2%), agitation (vanlig, 3,4%), humörsvägningar (vanlig, 2,1%), emotionell labilitet (vanlig 1,7%), aggression (vanlig, 8,2%), onormalt uppförande (vanlig, 5,6%) och letargi (vanlig, 3,9%) oftare än i andra åldersgrupper eller i den totala säkerhetsprofilen. Hos spädbarn och barn i åldern 1 månad till mindre än 4 år rapporterades irritabilitet (mycket vanlig, 11,7%) och onormal koordination (vanlig, 3,3%) oftare än i andra åldersgrupper eller i den totala säkerhetsprofilen.

I en dubbelblind, placebokontrollerad pediatrisk säkerhetsstudie med ”non-inferiority”-design har kognitiva och neuropsykologiska effekter av levetiracetam utvärderats hos barn 4-16 år med partiella anfall. Man kom fram till att Keppra inte skilde sig (var ”non-inferior”) från placebo när det gällde förändring från baslinjen beträffande poäng i Leiter-R Attention och Memory, Memory Screen

Composite i per protokoll-populationen. Resultat relaterade till beteende och känslfunktioner tydde på en försämring hos levetiracetam-behandlade patienter avseende aggressiva beteenden mätt på ett standardiserat och systematiskt sätt genom användning av ett validerat verktyg (CBCL – Achenbach Child Behaviour Checklist). Emellertid upplevde patienter som tog levetiracetam i den uppföljande, öppna, långtidsstudien ingen försämring, i genomsnitt, av sina beteenden eller känslfunktioner; specifikt var mätningar av aggressivt beteende inte sämre än utgångsvärdet.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänns. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

### Symtom

Somnolens, agitation, aggressivitet, medvetandesänkning, andningsdepression och koma observerades vid överdosering med Keppra.

### Hantering av överdosering

Efter en akut överdosering bör magen tömmas genom magsköljning eller genom induktion av kräkningar. Det finns ingen specifik antidot mot levetiracetam. Behandling av en överdos är symtomatisk och kan inkludera hemodialys. Effektiviteten vid dialysutsöndringen är 60% för levetiracetam och 74% för den primära metaboliten.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: antiepileptika, övriga antiepileptika, ATC kod: N03AX14.

Den aktiva substansen levetiracetam är ett pyrrolidonderivat (S-enantiomer av  $\alpha$ -etyl-2-oxo-1-pyrrolidin acetamid), kemiskt obestämbar till existerande antiepileptiska aktiva substanser.

### Verkningsmekanism

Verkningsmekanismen för levetiracetam är ännu inte helt klarlagd. *In vitro*- och *in vivo*-experiment tyder på att levetiracetam inte påverkar cellernas basala egenskaper eller normal neurotransmission. *In vitro*-studier visar att levetiracetam påverkar intraneuronala  $\text{Ca}^{2+}$ -nivåer genom partiell hämning av  $\text{Ca}^{2+}$ -strömmar av N-typ och genom att reducera frisläppandet av  $\text{Ca}^{2+}$  från intraneuronala lager. Dessutom upphäver levetiracetam delvis reduktionen av GABA- och glycin-medierade strömmar inducerad av zink och b-karboliner. Vidare har levetiracetam i *in vitro*-studier visats binda till ett specifikt bindningsställe i hjärnvävnad hos gnagare. Detta bindningsställe är det synaptiska vesikelproteinet 2A, som förmodas vara involverat i vesikelfusion och exocytos av neurotransmittorer. Levetiracetam och besläktade analoger visar en rangordning av affinitet för bindning till det synaptiska vesikelproteinet 2A som korrelerar till styrkan av deras anfallsskydd i den audiogena epilepsimodellen hos mus. Detta fynd tyder på att interaktionen mellan levetiracetam och det synaptiska vesikelproteinet 2A verkar bidra till läkemedlets antiepileptiska verkningsmekanism.

### Farmakodynamiska effekter

Levetiracetam visar anfallsskydd i ett brett urval av djurmodeller av partiella och primärt generaliserade anfall utan att ha pro-convulsiv effekt. Den primära metaboliten är inaktiv. Hos människa har en aktivitet i både partiella och generaliserade epileptiska tillstånd (epileptiform urladdning/fotoparoxysmal respons) bekräftat den breda farmakologiska profilen hos levetiracetam.

## Klinisk effekt och säkerhet

*Tilläggsbehandling vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, ungdomar, barn och spädbarn från 1 månads ålder med epilepsi.*

Effekten av levetiracetam hos vuxna har visats i tre dubbelblinda, placebokontrollerade studier med dagliga doser på 1000 mg, 2000 mg eller 3000 mg, administrerade som två separata doser, med en behandlingsduration på upp till 18 veckor. I en poolad analys var procentandelen av patienterna som uppnådde en minskning på 50% eller mer från baslinjen av frekvensen av partiella anfall per vecka vid en stadigvarande dos (12/14 veckor) 27,7%, 31,6% respektive 41,3% av patienterna som behandlades med 1000, 2000 respektive 3000 mg levetiracetam och 12,6% av patienterna i placebogruppen.

## Pediatrik population

Hos pediatrika patienter (4 till 16 år) fastställdes effekten av levetiracetam i en dubbelblind, placebokontrollerad 14-veckors studie som inkluderade 198 patienter. I studien erhöll patienterna en fast dos av levetiracetam, 60 mg/kg/dag, (administrerad som två doser per dag). 44,6% av patienterna som behandlades med levetiracetam och 19,6% av patienterna i placebogruppen fick en minskning av frekvensen av partiella anfall per vecka med 50% eller mer från baslinjen. Vid fortsatt långtidsbehandling var 11,4% av patienterna anfallsfria under minst 6 månader och 7,2% var anfallsfria under minst 1 år.

Hos pediatrika patienter (1 månad till yngre än 4 år) fastställdes effekten av levetiracetam i en dubbelblind, placebokontrollerad studie som inkluderade 116 patienter och med en behandlingsvarighet om 5 dagar. I denna studie erhöll patienterna 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg eller 50 mg/kg som dagliga doser av oral lösning baserat på deras ålderstitrerings-schema. En dos om 20 mg/kg/dag som titrerades till 40 mg/kg/dag för spädbarn från 1 månad till yngre än 6 månader och en dos om 25 mg/kg/dag som titrerades till 50 mg/kg/dag för spädbarn och barn från 6 månader till yngre än 4 år användes i denna studie. Den totala dagliga dosen delades upp på 2 administreringar per dag.

Det primära effektmåttet var responsfrekvensen (andelen patienter i % med  $\geq 50\%$  minskning från baslinjen i genomsnittlig frekvens av dagliga partiella anfall) utvärderad av en blindad central läsare genom användning av en 48-timmars EEG-video. Effektanalysen bestod av 109 patienter som hade minst 24 timmars EEG-video både vid baslinjen och i utvärderingsperioderna. 43,6% av patienterna behandlade med levetiracetam och 19,6% av patienterna i placebogruppen ansågs svara på behandlingen. Resultaten är samstämmiga mellan åldersgrupperna. Under fortsatt långtidsbehandling var 8,6% av patienterna anfallsfria i minst 6 månader och 7,8% i minst ett år. 35 spädbarn yngre än 1 år med partiella anfall har exponerats i placebokontrollerade kliniska studier varav endast 13 var <6 månader.

*Monoterapi vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos patienter från 16 år med nydiagnostiserad epilepsi.*

Effekt av levetiracetam som monoterapi har visats i en dubbelblind, parallellgrupps-, ”non-inferiority”-, jämförande studie med en depotberedning av karbamazepin hos 576 patienter som var 16 år eller äldre och som hade nydiagnostiserad epilepsi. Patienterna hade uppvisat oprovocerade partiella anfall eller enbart generaliserade tonisk-kloniska anfall. Patienterna randomiserades till en depotberedning av karbamazepin 400-1200 mg/dag eller levetiracetam 1000-3000 mg/dag och behandlingsperioden var upp till 121 veckor beroende på behandlingssvaret.

Sex månaders anfallsfrihet uppnåddes hos 73,0% av patienterna som behandlades med levetiracetam och hos 72,8% av patienterna som behandlades med en depotberedning av karbamazepin; den justerade absoluta skillnaden mellan behandlingarna var 0,2% (95% konfidensintervall: -7.8 8.2). Mer än hälften av patienterna förblev anfallsfria i 12 månader (56,6% och 58,5% för patienter behandlade med levetiracetam respektive en depotberedning av karbamazepin).

I en studie som avspeglar klinisk praxis visades att annan samtidig antiepileptisk behandling kunde sättas ut för ett begränsat antal patienter som svarat på tilläggsbehandling med levetiracetam (36 av 69 vuxna patienter).

#### *Tilläggsbehandling vid myokloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med juvenil myoklonisk epilepsi.*

Effekten av levetiracetam fastställdes i en dubbelblind, placebokontrollerad 16 veckors studie hos patienter 12 år eller äldre med idiopatisk generaliserad epilepsi med myokloniska anfall i olika syndrom. Majoriteten av patienterna hade juvenil myoklonisk epilepsi.

I denna studie var dosen levetiracetam 3000 mg/dag, administrerad som två separata doser.

58,3% av patienterna som behandlades med levetiracetam och 23,3% av patienterna i placebogruppen fick en minskning av antalet dagar med myokloniska anfall per vecka på minst 50%. Vid fortsatt långtidsbehandling var 28,6% av patienterna fria från myokloniska anfall under minst 6 månader och 21,0% var fria från myokloniska anfall under minst 1 år.

#### *Tilläggsbehandling vid primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med idiopatisk generaliserad epilepsi.*

Effekten av levetiracetam fastställdes i en 24-veckors dubbelblind, placebokontrollerad studie som inkluderade vuxna, ungdomar och ett begränsat antal barn med idiopatisk generaliserad epilepsi med primärt generaliserade tonisk-kloniska (PGTC) anfall i olika syndrom (juvenil myoklonisk epilepsi, juvenil absensepilepsi, absensepilepsi hos barn eller epilepsi med grand mal-anfall vid uppvaknandet). I denna studie var doserna av levetiracetam 3000 mg/dag för vuxna och ungdomar respektive 60 mg/kg/dag för barn, administrerade som två separata doser.

72,2% av patienterna som behandlades med levetiracetam och 45,2% av patienterna i placebogruppen fick en minskning av frekvensen av PGTC-anfall per vecka på 50% eller mer. Vid fortsatt långtidsbehandling var 47,4% av patienterna fria från tonisk-kloniska anfall under minst 6 månader och 31,5% var fria från tonisk-kloniska anfall under minst 1 år.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Levetiracetam är en lättlöslig och permeabel förening. Den farmakokinetiska profilen är linjär med låg intra- och inter-individuell variabilitet. Clearance ändras inte efter upprepad administrering. Det finns inga tecken på någon relevant köns-, ras- eller dygnsvariabilitet. Den farmakokinetiska profilen är jämförbar mellan friska frivilliga försökspersoner och patienter med epilepsi.

På grund av dess totala och linjära absorption kan plasmanivåer förutsägas från den orala dosen av levetiracetam uttryckt som mg/kg kroppsvikt. Därför behövs inte monitorering av plasmanivåer av levetiracetam.

En signifikant korrelation mellan saliv- och plasmakoncentrationer har visats hos vuxna och barn (kvoten av saliv-/plasmakoncentrationer sträckte sig från 1 till 1,7 för formuleringen orala tabletter och 4 timmar efter dosering för formuleringen oral lösning).

### Vuxna och ungdomar

#### Absorption

Levetiracetam absorberas snabbt efter peroral administrering. Peroral absolut biotillgänglighet är nära 100%.

Maximal plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) nås 1,3 timmar efter intag. Steady-state nås efter två dagar vid administrering 2 gånger per dag.

Maximal koncentration ( $C_{max}$ ) är vanligtvis 31 och 43 µg/ml efter 1000 mg som engångsdos resp. 1000 mg två gånger per dag.

Absorptionsgraden är oberoende av dos och ändras inte av föda.

## Distribution

Det finns inga data beträffande vävnadsdistribution hos människa.

Varken levetiracetam eller dess primära metabolit är signifikant bundet till plasmaproteiner (<10%). Levetiracetams distributionsvolym är ca. 0,5 till 0,7 l/kg, ett värde som ligger nära den totala kroppsvattenvolymen.

## Metabolism

Levetiracetam metaboliseras i låg omfattning hos människor. Den huvudsakliga metabola vägen (24% av dosen) är en enzymatisk hydrolys av acetamid-gruppen. Produktionen av den primära metaboliten, ucb L057, stöds inte av lever cytokrom P<sub>450</sub> isoformer. Hydrolys av acetamid-gruppen var mätbar i ett stort antal vävnader inklusive blodceller. Metaboliten ucb L057 är farmakologiskt inaktiv.

Två mindre metaboliter identifierades också. En erhöles genom hydroxylering av pyrrolidonringen (1,6% av dosen) och den andra genom öppnandet av pyrrolidonringen (0,9% av dosen). Andra oidentifierade komponenter stod för endast 0,6% av dosen.

Ingen omvandling mellan enantiomerer påvisades *in vivo* för levetiracetam eller dess primära metabolit.

*In vitro* har levetiracetam och dess primära metabolit visat att de inte hämmar de viktigaste humana cytokrom P<sub>450</sub> isoformerna i lever (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 1A2), glukoronyl transferas (UGT1A1 och UGT1A6) och epoxidhydroxylas aktiviteter. Vidare påverkar levetiracetam inte *in vitro* glukuronidering av valproatsyra.

I odlade humana hepatocyter hade levetiracetam liten eller ingen effekt på CYP1A2, SULT1E1 eller UGT1A1. Levetiracetam orsakade mild induktion av CYP2B6 och CYP3A4. Data *in vitro* och interaktionsdata *in vivo* för orala preventivmedel, digoxin och warfarin indikerar att ingen signifikant enzyminduktion förväntas *in vivo*. Därför är det inte troligt att Keppra interagerar med andra läkemedel eller *vice versa*.

## Eliminering

Halveringstiden i plasma hos vuxna var 7±1 timmar och varierade varken med dos, administreringsväg eller upprepad dosering. Den genomsnittliga totala kroppseliminationen var 0,96 ml/min/kg.

Den huvudsakliga utsöndringen var via urin, vilken i genomsnitt stod för 95% av dosen (ca 93% av dosen var utsöndrad inom 48 timmar). Utsöndring via *faeces* stod för endast 0,3% av dosen.

Den kumulativa urinutsöndringen av levetiracetam och dess primära metabolit stod för 66% respektive 24% av dosen under de första 48 timmarna.

Renal utsöndring av levetiracetam och ucb L057 är 0,6 respektive 4,2 ml/min/kg vilket tyder på att levetiracetam utsöndras genom glomerulär filtration med efterföljande tubulär reabsorption och att den primära metaboliten också utsöndras genom aktiv tubulär sekretion tillsammans med glomerulär filtration. Levetiracetams eliminering är korrelerad till kreatininclearance.

## Äldre

Hos äldre ökas halveringstiden med ca 40% (10 till 11 timmar). Detta relateras till försämrad njurfunktion hos denna grupp (se avsnitt 4.2).

## Nedsatt njurfunktion

Apparent clearance av både levetiracetam och dess primära metabolit är korrelerad till kreatininclearance. Därför rekommenderas justering av den dagliga dosen av Keppra med hänsyn till kreatininclearance hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2)

Hos anuriska vuxna patienter med njursjukdom i slutstadiet var halveringstiden ca 25 timmar under perioder mellan dialys respektive 3,1 timmar under dialys.  
Den fraktionella elimineringen av levetiracetam var 51% under en typisk 4-timmars dialys.

### Nedsatt leverfunktion

Hos personer med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion förekom ingen relevant ändring av clearance av levetiracetam. Hos de flesta försökspersonerna med kraftigt nedsatt leverfunktion reducerades clearance av levetiracetam med mer än 50% beroende på en samtidigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

### Pediatrik population

#### *Barn (4 till 12 år)*

Efter administrering av en oral engångsdos (20 mg/kg) till barn med epilepsi (6 till 12 år) var levetiracetams halveringstid 6 timmar. Apparent viktjusterad clearance var ca 30% högre än hos vuxna med epilepsi.

Levetiracetam absorberades snabbt efter upprepad administrering av oral dos (20 till 60 mg/kg/dag) till barn med epilepsi (4 till 12 år). Maximal plasmakoncentration observerades 0,5 till 1,0 timme efter dosering. Linjära och dosproportionella ökning observerades för maximala plasmakoncentrationer och area under kurvan. Halveringstiden för eliminering var cirka 5 timmar. Skenbart kroppsclearance var 1,1 ml/min/kg.

#### *Spädbarn och barn (1 månad till 4 år)*

Efter administrering av singeldos (20 mg/kg) av en 100 mg/ml oral lösning till barn med epilepsi (1 månad till 4 år) absorberades levetiracetam snabbt och maximala plasmakoncentrationer observerades cirka 1 timme efter dosering. De farmakokinetiska resultaten indikerade att halveringstiden var kortare (5,3 timmar) än för vuxna (7,2 timmar) och skenbart clearance var snabbare (1,5 ml/min/kg) än för vuxna (0,96 ml/min/kg).

I den populationsfarmakokinetiska analysen som utfördes på patienter från 1 månad till 16 år visades signifikant korrelation mellan kroppsvikt och skenbart clearance (clearance ökade med ökning i kroppsvikt) respektive skenbar distributionsvolym. Båda parametrarna påverkades också av ålder. Denna effekt var uttalad för de yngre spädbarnen, och minskade med ökande ålder, för att bli försumbar runt 4-årsåldern.

I båda populationsfarmakokinetiska analyserna visades en c:a 20%-ig ökning av skenbart clearance för levetiracetam när det administrerades samtidigt med ett enzyminducerande läkemedel mot epilepsi.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Icke-kliniska data visade ingen speciell risk för människor baserat på gängse studier av farmakologisk säkerhet, genotoxicitet och carcinogen potential.

Biverkningar som inte observerats i kliniska studier men som observerats hos råttor och i mindre utsträckning hos mus vid exponeringsnivåer liknande humana exponeringsnivåer och med möjlig relevans för klinisk användning var leverförändringar, som indikerar en adapterande respons såsom ökad vikt och centrilobular hypertrofi, fettinfiltration och ökade leverenzym i plasma.

Inga oönskade effekter på fertiliteten observerades hos han- eller honråttor vid doser upp till 1800 mg/kg/dag (6 gånger den maximala rekommenderade humana dosen [MRHD] på basis av mg/m<sup>2</sup> eller exponering) hos föräldrar eller F1-generationen.

Två utvecklingsstudier på embryo/foster (embryo-foetal development [EFD] studies) utfördes på råttor vid 400, 1200 och 3600 mg/kg/dag. Vid 3600 mg/kg/dag visades i endast den ena av de 2 EFD-

studierna en liten minskning i fostervikt som förknippades med en marginell ökning i skelettvariation/mindre anomalier. Ingen effekt sågs på embryodödlighet och ingen ökning i incidensen av missbildningar. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) var 3600 mg/kg/dag för dräktiga honrättor (12 gånger MRHD på mg/m<sup>2</sup>-basis) och 1200 mg/kg/dag för foster.

Fyra utvecklingsstudier på embryo/foster utfördes på kaniner med doser om 200, 600, 800, 1200 och 1800 mg/kg/dag. Dosnivån 1800 mg/kg/dag medförde en markant maternell toxicitet och en minskning i fostervikt förknippad med en ökning i incidensen av foster med kardiovaskulära anomalier/skelettanomalier. NOAEL var <200 mg/kg/dag för mödrarna och 200 mg/kg/dag för fostren (likvärdigt med MRHD på mg/m<sup>2</sup>-basis).

En peri-och postnatal utvecklingsstudie utfördes på rättor med levetiracetamdoser om 70, 350 och 1800 mg/kg/dag. NOAEL var ≥1800 mg/kg/dag för F0-honorna och för överlevnad, tillväxt och utveckling av F1-avkomman fram till avvänjning (6 gånger MRHD på mg/m<sup>2</sup>-basis).

Studier på neonatala och juvenila rättor och hundar visade att det inte fanns några negativa effekter i någon av standardmätningarna för utveckling och mognad vid doser upp till 1800 mg/kg/dag (6-17 gånger MRHD på mg/m<sup>2</sup>-basis).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna:

Kroskarmellosnatrium

Makrogol 6000

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Magnesiumstearat

#### Filmdragering:

Polyvinylalkohol delvis hydrolyserad

Titandioxid (E171)

Makrogol 3350

Talk

Indigokarmin (E132)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Aluminium/PVC blister placerade i en pappkartong innehållande 20, 30, 50, 60, 100 filmdragerade tabletter och multipelförpackning innehållande 200 (2 förpackningar med 100) filmdragerade tabletter.

Perforerat endosblister i aluminium/PVC, placerat i en pappkartong innehållande 100 x 1 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 29 september 2000  
Datum för den senaste förnyelsen: 20 augusti 2015

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<https://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Keppra 500 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg levetiracetam.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Gula, 16 mm avlånga, med skåra samt med "ucb" och "500" ingraverat på ena sidan.

Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Keppra är indicerat som monoterapi vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna och ungdomar från 16 år med nydiagnostiserad epilepsi.

Keppra är indicerat som tilläggsbehandling

- vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, ungdomar, barn och spädbarn från en månads ålder med epilepsi.
- vid myokloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med juvenil myoklonisk epilepsi.
- vid primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med idiopatisk generaliserad epilepsi.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

##### *Partiella anfall*

Den rekommenderade dosen för monoterapi (från 16 år) och tilläggsbehandling är densamma och i enlighet med vad som anges nedan.

##### *Samtliga indikationer*

*Vuxna (≥18 år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger 50 kg eller mer*

Den initiala terapeutiska dosen är 500 mg två gånger dagligen. Denna dos kan sättas från första behandlingsdagen. En lägre initial dos om 250 mg två gånger dagligen kan emellertid ges baserat på läkarens bedömning av behovet av att minska anfall kontra potentiella biverkningar. Denna dos kan ökas till 500 mg två gånger dagligen efter två veckor.

Den dagliga dosen kan ökas upp till 1500 mg två gånger dagligen beroende på klinisk respons och tolerabilitet. Dosjustering kan ske med ökning och minskning om 250 mg eller 500 mg två gånger dagligen varannan till var fjärde vecka.

*Ungdomar (12 till 17 år) som väger mindre än 50 kg och barn från 1 månads ålder*

Läkaren bör förskriva den bäst lämpade läkemedelsformen, förpackningsstorleken och styrkan utifrån vikt, ålder och dos. Se avsnittet *Pediatrisk population* för dosjusteringar utifrån vikt.

### Avslutande av behandling

Om levetiracetam-behandlingen måste avbrytas rekommenderas en gradvis utsättning (t ex till vuxna och ungdomar som väger mer än 50 kg: en dosminskning med 500 mg två gånger dagligen varannan till var fjärde vecka; till spädbarn äldre än 6 månader, barn och ungdomar som väger mindre än 50 kg: dosminskningar bör inte överstiga 10 mg/kg två gånger dagligen varannan vecka; till spädbarn (yngre än 6 månader): dosminskningar bör inte överstiga 7 mg/kg två gånger dagligen varannan vecka).

### Särskilda patientgrupper

#### *Äldre (65 år och äldre)*

Dosjustering rekommenderas till äldre patienter med nedsatt njurfunktion (se ”Nedsatt njurfunktion” nedan).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Den dagliga dosen måste justeras individuellt med hänsyn till njurfunktion.

För vuxna patienter, se tabellen nedan och justera dosen enligt denna. För att använda denna doseringstabell måste patientens kreatininclearance (CL<sub>cr</sub>) ml/min uppskattas. CL<sub>cr</sub> ml/min kan värderas genom bestämning av serumkreatinin (mg/dl), för vuxna och ungdomar som väger 50 kg eller mer, genom att använda följande formel:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{ålder (år)}] \times \text{vikt (kg)}}{72 \times \text{serumkreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ för kvinnor})$$

Därefter justeras CL<sub>cr</sub> för kroppens ytarea (BSA; body surface area) enligt följande:

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

#### Dosjustering för vuxna och ungdomar som väger mer än 50 kg med nedsatt njurfunktion:

| Grupp                                                                         | Kreatininclearance<br>(ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | Dos och frekvens                                |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Normal                                                                        | ≥ 80                                                | 500 till 1500 mg två gånger per dag             |
| Lätt                                                                          | 50-79                                               | 500 till 1000 mg två gånger per dag             |
| Måttlig                                                                       | 30-49                                               | 250 till 750 mg två gånger per dag              |
| Svår                                                                          | < 30                                                | 250 till 500 mg två gånger per dag              |
| Patienter med njursjukdom i slutstadiet<br>som genomgår dialys <sup>(1)</sup> | -                                                   | 500 till 1000 mg en gång per dag <sup>(2)</sup> |

<sup>(1)</sup> En startdos om 750 mg rekommenderas första behandlingsdagen med levetiracetam.

<sup>(2)</sup> Efter dialys rekommenderas en tilläggsdos om 250 till 500 mg.

För barn med nedsatt njurfunktion måste levetiracetamdosen justeras efter njurfunktionen eftersom clearance av levetiracetam är beroende av njurfunktionen. Denna rekommendation är baserad på en studie på vuxna patienter med nedsatt njurfunktion.

CL<sub>cr</sub> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kan värderas genom bestämning av serumkreatinin (mg/dl), för yngre ungdomar, barn och spädbarn, genom att använda följande formel (Schwartz formel):

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

ks=0,45 hos fullgångna spädbarn och upp till 1 år; ks=0,55 hos barn yngre än 13 år och ungdomar (flickor); ks=0,7 hos ungdomar (pojkar).

### Dosjustering för spädbarn, barn och ungdomar som väger mindre än 50 kg med nedsatt njurfunktion:

| Grupp                                                       | Kreatinin-clearance<br>(ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) | Dos och frekvens <sup>(1)</sup>                                                      |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                             |                                                     | Spädbarn 1 månad till yngre än 6 månader                                             | Spädbarn 6 till 23 månader, barn och ungdomar som väger mindre än 50 kg               |
| Normal                                                      | ≥ 80                                                | 7 till 21 mg/kg (0,07 till 0,21 ml/kg) två gånger per dag                            | 10 till 30 mg/kg (0,10 till 0,30 ml/kg) två gånger per dag                            |
| Lätt                                                        | 50-79                                               | 7 till 14 mg/kg (0,07 till 0,14 ml/kg) två gånger per dag                            | 10 till 20 mg/kg (0,10 till 0,20 ml/kg) två gånger per dag                            |
| Måttlig                                                     | 30-49                                               | 3,5 till 10,5 mg/kg (0,035 till 0,105 ml/kg) två gånger per dag                      | 5 till 15 mg/kg (0,05 till 0,15 ml/kg) två gånger per dag                             |
| Svår                                                        | < 30                                                | 3,5 till 7 mg/kg (0,035 till 0,07 ml/kg) två gånger per dag                          | 5 till 10 mg/kg (0,05 till 0,10 ml/kg) två gånger per dag                             |
| Patienter med njursjukdom i slutstadiet som genomgår dialys | --                                                  | 7 till 14 mg/kg (0,07 till 0,14 ml/kg) en gång per dag <sup>(2)</sup> <sup>(4)</sup> | 10 till 20 mg/kg (0,10 till 0,20 ml/kg) en gång per dag <sup>(3)</sup> <sup>(5)</sup> |

<sup>(1)</sup> Keppra oral lösning bör användas för doser under 250 mg, när doseringsrekommendationen inte kan uppnås genom att ta flera tabletter á 250 mg och till patienter som inte kan svälja tabletter.

<sup>(2)</sup> 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) som initialdos rekommenderas på behandlingens första dag med levetiracetam.

<sup>(3)</sup> 15 mg/kg (0,15 ml/kg) som initialdos rekommenderas på behandlingens första dag med levetiracetam.

<sup>(4)</sup> Efter dialys rekommenderas en tilläggsdos om 3,5 till 7 mg/kg (0,035 till 0,07 ml/kg).

<sup>(5)</sup> Efter dialys rekommenderas en tilläggsdos om 5 till 10 mg/kg (0,05 till 0,10 ml/kg).

### Nedsatt leverfunktion

Det behövs ingen dosjustering hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion kan kreatininclearance ge en underskattning av njurinsufficiensen. Därför rekommenderas en 50%:ig reduktion av den dagliga dosen när kreatininclearance är <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Pediatrisk population

Läkaren bör förskriva den bäst lämpade läkemedelsformen, förpackningsstorleken och styrkan utifrån ålder, vikt och dos.

Tabletterna är inte anpassade för användning till spädbarn och barn under 6 år. Keppra oral lösning är den beredningsform som bör användas till denna population. Dessutom är tillgängliga tablettstyrkor inte lämpliga som initialbehandling hos barn som väger mindre än 25 kg, till patienter som inte kan svälja tabletter eller för administrering av doser under 250 mg. I alla dessa fall bör Keppra oral lösning användas.

### Monoterapi

Säkerhet och effekt med Keppra som monoterapi har inte säkerställts för barn och ungdomar under 16 år.

Data saknas.

*Ungdomar (16 och 17 år) som väger 50 kg eller mer med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering och nydiagnostiserad epilepsi*

Se ovanstående avsnitt om *Vuxna (≥18 år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger 50 kg eller mer.*

*Tilläggsterapi för spädbarn från 6 till 23 månader, barn (2 till 11 år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger mindre än 50 kg*

Keppra oral lösning är den beredningsform som bör användas till spädbarn och barn under 6 år.

För barn 6 år och äldre bör Keppra oral lösning användas för doser under 250 mg, när doseringsrekommendationen inte kan uppnås genom att ta flera tabletter á 250 mg och till patienter som inte kan svälja tabletter.

Lägsta effektiva dos ska användas för samtliga indikationer. Startdosen för barn och ungdomar som väger 25 kg bör vara 250 mg två gånger dagligen med en maximal dos på 750 mg två gånger dagligen. Dosen för barn som väger 50 kg eller mer är densamma som för vuxna för samtliga indikationer. Se ovanstående avsnitt om *Vuxna (≥18 år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger 50 kg eller mer* beträffande samtliga indikationer.

*Tilläggsterapi för spädbarn från 1 månads ålder till mindre än 6 månaders ålder*

Den orala lösningen är den beredningsform som ska användas till spädbarn.

#### Administreringssätt

De filmdragerade tabletterna måste intas peroralt och sväljas med tillräcklig mängd vätska och kan tas med eller utan föda. Efter oral administrering kan levetiracetam ge en bitter smak. Den dagliga dosen delas upp på två lika stora doser.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller andra pyrrolidonderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Nedsatt njurfunktion

Administrering av levetiracetam till patienter med nedsatt njurfunktion kan kräva dosjustering. Hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion rekommenderas utredning av njurfunktionen före fastställande av dosen (se avsnitt 4.2).

#### Akut njurskada

Användning av levetiracetam har i mycket sällsynta fall associerats med akut njurskada, med debut efter några dagar till flera månader.

#### Cytopenier

Sällsynta fall av cytopenier (neutropeni, agranulocytos, leukopeni, trombocytopeni och pancytopeni) har förekommit i samband med administrering av levetiracetam, vanligtvis i början av behandlingen. Fullständig blodstatus rekommenderas hos patienter som upplever betydande svaghet, pyrexia, återkommande infektioner eller koagulationsrubbningar (se avsnitt 4.8).

#### Självmod

Självmod, självmordsförsök, suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlats med antiepileptika (inklusive levetiracetam). En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd.

Därför ska patienter övervakas för tecken på depression och/eller suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådask till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på depression och/eller suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

#### Onormalt och aggressivt uppförande

Levetiracetam kan orsaka psykotiska symtom och avvikande beteende, inklusive irritabilitet och aggressivitet. Patienter som behandlas med levetiracetam ska övervakas med avseende på utveckling av psykiatriska tecken som tyder på betydande förändringar av sinnesstämning och/eller personlighet. Om sådana beteenden observeras ska anpassning av behandlingen eller en gradvis utsättning av behandlingen övervägas. Om man överväger utsättning, se avsnitt 4.2.

#### Försämring av anfall

Liksom med andra typer av antiepileptika kan levetiracetam i sällsynta fall förvärra anfallsfrekvensen eller anfallens allvarlighetsgrad. Denna paradoxala effekt har oftast rapporterats inom den första månaden efter initiering av levetiracetam eller ökning av dosen. Effekten har varit reversibel vid utsättande av läkemedlet eller minskning av dosen. Patienten ska uppmanas att omedelbart kontakta sin läkare i händelse av förvärrad epilepsi.

Brist på effekt eller försämring av anfall har till exempel rapporterats hos patienter med epilepsi förknippad med mutationer på spänningsstyrda natriumkanalers alfa-8-subenhet (SCN8A).

#### Förlängt QT-intervall på EKG

Förlängt QT-intervall har i sällsynta fall observerats på EKG under övervakningen efter godkännandet för försäljning. Levetiracetam ska användas med försiktighet hos patienter med QTc-intervallförlängning hos patienter som får samtidig behandling med läkemedel som påverkar QTc-intervall eller hos patienter med relevant befintlig hjärtsjukdom eller elektrolytstörningar.

#### Pediatrisk population

Keppra tabletter är inte anpassade för behandling av spädbarn och barn yngre än 6 år.

Tillgängliga data på barn tyder inte på någon påverkan på tillväxt och pubertet. Långtidseffekter på inlärning, intelligens, tillväxt, endokrina funktioner, pubertet och förmåga att få barn är fortfarande okända hos barn.

#### Innehåll av natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Antiepileptika

Data från kliniska studier före marknadsföring genomförda på vuxna indikerar att levetiracetam inte påverkar andra antiepileptikas serumkoncentrationer (fenytoin, karbamazepin, valproatsyra, fenobarbital, lamotrigin, gabapentin och primidon) och att dessa antiepileptika inte påverkar levetiracetams farmakokinetik.

Liksom hos vuxna finns inga belägg för kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner hos pediatrika patienter som fått upp till 60 mg/kg/dag av levetiracetam.

En retrospektiv utvärdering av farmakokinetiska interaktioner hos barn och ungdomar med epilepsi (4 till 17 år) bekräftade att tilläggsbehandling med oralt administrerad levetiracetam inte påverkade serumkoncentrationer vid steady state av samtidigt administrerad karbamazepin och valproat. Data tydde dock på ett 20% högre clearance av levetiracetam hos barn som tar enzyminducerande antiepileptiska läkemedel. Dosjusteringar krävs inte.

#### Probenecid

Probenecid (500 mg fyra gånger dagligen), ett ämne som blockerar njurarnas tubulära sekretion, har visats hämma renal utsöndring av den primära metaboliten men inte av levetiracetam. Koncentrationen av denna metabolit förblir emellertid låg.

#### Metotrexat

Samtidig administrering av levetiracetam och metotrexat har rapporterats minska clearance för metotrexat, vilket resulterar i högre/förlängd blodkoncentration av metotrexat till potentiellt toxiska nivåer. Nivåerna av metotrexat och levetiracetam i blod bör övervakas noga hos patienter som behandlas samtidigt med de två läkemedlen.

#### Perorala preventivmedel och andra farmakokinetiska interaktioner

Levetiracetam 1000 mg dagligen påverkade inte farmakokinetiken hos perorala preventivmedel (etinyl-estradiol och levonorgestrel); endokrina parametrar (luteiniseringshormon och progesteron)

ändrades inte. Levetiracetam 2000 mg dagligen påverkade inte farmakokinetiken hos digoxin och warfarin; protrombintiden ändrades inte. Samtidig administrering med digoxin, perorala preventivmedel och warfarin påverkade inte levetiracetams farmakokinetik.

#### Laxermedel

Det har förekommit enstaka rapporter om minskad effekt av levetiracetam när det osmotiska laxermedlet makrogol har administrerats samtidigt med oralt levetiracetam. Makrogol bör därför inte tas oralt inom en timme före och en timme efter intag av levetiracetam.

#### Föda och alkohol

Levetiracetams absorptionsgrad ändrades inte av föda, men absorptionshastigheten minskade något. Det finns inga data rörande interaktion mellan levetiracetam och alkohol.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder bör få råd från en specialist. Behandling med levetiracetam bör omprövas när en kvinna planerar att bli gravid. Som med alla antiepileptika ska plötslig utsättning av levetiracetam undvikas, eftersom detta kan leda till anfall med allvarliga följder för både kvinnan och det ofödda barnet. Monoterapi är om möjligt alltid att föredra eftersom behandling med flera antiepileptika kan vara förenad med en större risk för medfödda missbildningar än monoterapi, beroende på vilka antiepileptika som används.

#### Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor, som exponerats för levetiracetam som monoterapi (över 1 800, där exponeringen skedde under den 1:a trimestern hos över 1 500 av dem), har dokumenterats efter marknadsgodkännandet och tyder inte på någon ökning av risken för allvarliga medfödda missbildningar. Det finns begränsad evidens tillgänglig för den neurologiska utvecklingen hos barn som exponerats för levetiracetam monoterapi *in utero*. Data från två observationella populationsbaserade registerstudier som genomförts i stort sett i samma dataset från de nordiska länderna och som omfattade mer än 1000 barn födda av kvinnor med epilepsi som prenatalt exponerats för levetiracetam monoterapi tyder inte på någon ökad risk för autismspektrumtillstånd eller intellektuell funktionsnedsättning jämfört med barn födda av kvinnor med epilepsi som inte exponerats för ett antiepileptiskt läkemedel *in utero*. Den genomsnittliga uppföljningstiden för barn i levetiracetamgruppen var kortare än för gruppen av barn som inte exponerats för något antiepileptiskt läkemedel (t.ex. 4,4 år jämfört med 6,8 år i en av studierna).

Levetiracetam kan användas under graviditet om det efter noggrant övervägande anses vara kliniskt nödvändigt. I sådana fall rekommenderas den lägsta effektiva dosen.

Fysiologiska förändringar under graviditet kan påverka levetiracetam-koncentrationen. Minskad levetiracetam-koncentration i plasma har observerats under graviditet. Denna minskning är mer uttalad under tredje trimestern (upp till 60% av utgångsvärdet före graviditet). Lämplig klinisk behandling ska säkerställas för gravida kvinnor som behandlas med levetiracetam.

#### Amning

Levetiracetam utsöndras i human bröstmjolk. Därför rekommenderas inte amning.

Om levetiracetam-behandling är nödvändig under amning, ska nyttan/risken med behandling dock vägas mot vikten av amning.

#### Fertilitet

I djurstudier upptäcktes ingen effekt på fertilitet (se avsnitt 5.3). Inga kliniska data finns, eventuell risk för människa är okänd.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Levetiracetam har liten eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Då känsligheten kan variera mellan individer, kan vissa patienter uppleva somnolens eller andra symtom relaterade till centrala nervsystemet, särskilt i början av behandlingen eller efter dosökning. Därför

rekommenderas försiktighet hos dessa patienter vid aktiviteter som kräver skärpt uppmärksamhet, t ex framförande av fordon eller handhavande av maskinell utrustning. Patienter rekommenderas att inte framföra fordon eller använda maskiner tills det är fastställt att deras förmåga att utföra sådana aktiviteter inte påverkas.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De oftast rapporterade biverkningarna var nasofaryngit, somnolens, huvudvärk, utmattning och yrsel. Säkerhetsprofilen nedan baseras på den sammanlagda säkerhetsanalysen av placebokontrollerade kliniska studier avseende alla indikationer, med totalt 3416 patienter behandlade med levetiracetam. Dessa data är kompletterade med användning av levetiracetam i öppna fortsättningsstudier samt med erfarenhet efter marknadsföring. Levetiracetams säkerhetsprofil är i allmänhet densamma i alla åldersgrupper (vuxna och pediatrika patienter) och för alla godkända epilepsi-indikationer.

### Lista över biverkningar

Biverkningar som rapporterats från kliniska studier (vuxna, ungdomar, barn och spädbarn >1 månad) och efter marknadsföring listas i följande tabell efter organklass och frekvens. Biverkningarna presenteras i fallande allvarlighetsgrad och deras frekvens är definierad på följande sätt: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); och mycket sällsynta ( $< 1/10\,000$ ).

| <u>MedDRA<br/>organklass</u>             | <u>Frekvens</u>           |                                                                                                |                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                              |                                  |
|------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
|                                          | <u>Mycket<br/>vanliga</u> | <u>Vanliga</u>                                                                                 | <u>Mindre vanliga</u>                                                                                                                                                                                     | <u>Sällsynta</u>                                                                                                                                                             | <u>Mycket<br/>sällsynta</u>      |
| <u>Infektioner och<br/>infestationer</u> | Nasofaryngit              |                                                                                                |                                                                                                                                                                                                           | Infektion                                                                                                                                                                    |                                  |
| <u>Blodet och<br/>lymfsystemet</u>       |                           |                                                                                                | Trombocytopeni,<br>leukopeni                                                                                                                                                                              | Pancytopeni,<br>neutropeni,<br>agranulocytos                                                                                                                                 |                                  |
| <u>Immunsystemet</u>                     |                           |                                                                                                |                                                                                                                                                                                                           | Läkemedelsutl<br>östa utslag<br>med eosinofili<br>och<br>systemiska<br>symtom<br>(DRESS) <sup>(1)</sup> ,<br>hypersensitivit<br>et (inklusive<br>angioödem<br>och anafylaxi) |                                  |
| <u>Metabolism och<br/>nutrition</u>      |                           | Anorexi                                                                                        | Viktninskning,<br>viktökning                                                                                                                                                                              | Hyponatremi                                                                                                                                                                  |                                  |
| <u>Psykiska<br/>störningar</u>           |                           | Depression,<br>fientlighet/<br>aggression,<br>ångest, insomni,<br>nervositet/<br>irritabilitet | Självmodsförsök,<br>självmodstankar,<br>psykotisk störning,<br>onormalt<br>uppförande,<br>hallucination, ilska,<br>förvirring,<br>panikattack,<br>emotionell labilitet/<br>humörsvängningar,<br>agitation | Självmod,<br>personlighets-<br>störningar,<br>onormalt<br>tänkande,<br>delirium                                                                                              | Tvångssyndr<br>om <sup>(2)</sup> |

| <u>MedDRA<br/>organklass</u>                                                         | <u>Frekvens</u>           |                                                              |                                                                                                                |                                                                                                                                                             |                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
|                                                                                      | <u>Mycket<br/>vanliga</u> | <u>Vanliga</u>                                               | <u>Mindre vanliga</u>                                                                                          | <u>Sällsynta</u>                                                                                                                                            | <u>Mycket<br/>sällsynta</u> |
| <u>Centrala och<br/>perifera<br/>nervsystemet</u>                                    | Somnolens,<br>huvudvärk   | Konvulsion,<br>balansrubbning,<br>yrsel, letargi,<br>tremor  | Amnesi,<br>försämring av<br>minnet, onormal<br>koordination/ataxi,<br>parestesi, störning i<br>uppmärksamheten | Koreoatetos,<br>dyskinesi,<br>hyperkinesi,<br>gångrubbning,<br>encefalopati,<br>försämring av<br>anfall, malignt<br>neuroleptikasy-<br>ndrom <sup>(3)</sup> |                             |
| <u>Ögon</u>                                                                          |                           |                                                              | Diplopi, dimsyn                                                                                                |                                                                                                                                                             |                             |
| <u>Öron och<br/>balansorgan</u>                                                      |                           | Vertigo                                                      |                                                                                                                |                                                                                                                                                             |                             |
| <u>Hjärtat</u>                                                                       |                           |                                                              |                                                                                                                | Förlängt<br>QT-intervall<br>på EKG                                                                                                                          |                             |
| <u>Andningsvägar,<br/>bröstkorg och<br/>mediastinum</u>                              |                           | Hosta                                                        |                                                                                                                |                                                                                                                                                             |                             |
| <u>Magtarmkanalen</u>                                                                |                           | Buksmärta,<br>diarré, dyspepsi,<br>kräkningar,<br>illamående |                                                                                                                | Pankreatit                                                                                                                                                  |                             |
| <u>Lever och<br/>gallvägar</u>                                                       |                           |                                                              | Onormalt<br>leverfunktionstest                                                                                 | Leversvikt,<br>hepatit                                                                                                                                      |                             |
| <u>Hud och subkutan<br/>vävnad</u>                                                   |                           | Utslag                                                       | Alopeci, eksem,<br>klåda                                                                                       | Toxisk<br>epidermal<br>nekrolys,<br>Stevens-<br>Johnsons<br>syndrom,<br>erythema<br>multiforme                                                              |                             |
| <u>Muskuloskeletala<br/>systemet och<br/>bindväv</u>                                 |                           |                                                              | Muskelsvaghet,<br>myalgi                                                                                       | Rabdomyolys<br>och förhöjt<br>kreatinfosfoki-<br>nas i blodet <sup>(3)</sup>                                                                                |                             |
| <u>Njurar och<br/>urinvägar</u>                                                      |                           |                                                              |                                                                                                                | Akut<br>njurskada                                                                                                                                           |                             |
| <u>Allmänna symtom<br/>och/eller symtom<br/>vid<br/>administreringsställ-<br/>et</u> |                           | Asteni/utmattning                                            |                                                                                                                |                                                                                                                                                             |                             |
| <u>Skador och<br/>förgiftningar och<br/>behandlings-<br/>komplikationer</u>          |                           |                                                              | Skada                                                                                                          |                                                                                                                                                             |                             |

<sup>(1)</sup> Se Beskrivning av utvalda biverkningar.

<sup>(2)</sup> Mycket sällsynta fall där tvångssyndrom (OCD) utvecklats hos patienter med underliggande anamnes av OCD eller psykisk störning har observerats vid övervakning efter godkännande för försäljning.

<sup>(3)</sup> Prevalensen är signifikant högre hos japanska patienter jämfört med hos icke-japanska patienter.

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Överkänslighetsreaktioner som påverkar flera organ*

Överkänslighetsreaktioner som påverkar flera organ (även kallade DRESS, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) har rapporterats i sällsynta fall hos patienter som behandlats med levetiracetam. Kliniska manifestationer kan utvecklas 2 till 8 veckor efter påbörjad behandling. Dessa reaktioner varierar i uttryck, men orsakar vanligtvis feber, utslag, ansiktsödem, lymfadenopati,

hematologiska avvikelser och kan vara förknippade med påverkan i olika organsystem, främst levern. Vid misstanke om överkänslighetsreaktion i flera organ ska levetiracetam sättas ut.

Risken för anorexi är högre när levetiracetam administreras samtidigt med topiramet.  
I flera fall av alopeci sågs återhämtning när Keppra sattes ut.  
Benmargssuppression identifierades i några av fallen av pancytopeni.

Fall med encefalopati inträffade vanligen i början av behandlingen (några dagar till några månader) och var reversibla efter avslutad behandling.

### Pediatrik population

Hos patienter i åldern 1 månad till yngre än 4 år har totalt 190 patienter behandlats med levetiracetam i placebokontrollerade studier och öppna fortsättningsstudier. Sextio av dessa patienter behandlades med levetiracetam i placebokontrollerade studier. Hos patienter i åldern 4-16 år har totalt 645 patienter behandlats med levetiracetam i placebokontrollerade studier och öppna fortsättningsstudier. 233 av dessa patienter behandlades med levetiracetam i placebokontrollerade studier. I båda dessa åldersgrupper är data kompletterade med erfarenhet av levetiracetamanvändning efter marknadsföringen.

Dessutom exponerades 101 spädbarn yngre än 12 månader i en säkerhetsstudie efter marknadsföringen. Inga nya säkerhetsrisker för levetiracetam identifierades för spädbarn yngre än 12 månader med epilepsi.

Levetiracetams biverkningsprofil är i allmänhet densamma i alla åldersgrupper och för alla godkända epilepsi-indikationer. Resultat av säkerheten hos pediatrika patienter i placebokontrollerade studier överensstämde med levetiracetams säkerhetsprofil hos vuxna utom för beteende- och psykiatriska biverkningar som var vanligare hos barn än hos vuxna. Hos barn och ungdomar i åldern 4-16 år rapporterades kräkning (mycket vanlig, 11,2%), agitation (vanlig, 3,4%), humörsvängningar (vanlig, 2,1%), emotionell labilitet (vanlig 1,7%), aggression (vanlig, 8,2%), onormalt uppförande (vanlig, 5,6%) och letargi (vanlig, 3,9%) oftare än i andra åldersgrupper eller i den totala säkerhetsprofilen. Hos spädbarn och barn i åldern 1 månad till mindre än 4 år rapporterades irritabilitet (mycket vanlig, 11,7%) och onormal koordination (vanlig, 3,3%) oftare än i andra åldersgrupper eller i den totala säkerhetsprofilen.

I en dubbelblind, placebokontrollerad pediatrik säkerhetsstudie med "non-inferiority"-design har kognitiva och neuropsykologiska effekter av levetiracetam utvärderats hos barn 4-16 år med partiella anfall. Man kom fram till att Keppra inte skilde sig (var "non-inferior") från placebo när det gällde förändring från baslinjen beträffande poäng i Leiter-R Attention och Memory, Memory Screen Composite i per protokoll-populationen. Resultat relaterade till beteende och känslfunktioner tydde på en försämring hos levetiracetam-behandlade patienter avseende aggressiva beteenden mätt på ett standardiserat och systematiskt sätt genom användning av ett validerat verktyg (CBCL – Achenbach Child Behaviour Checklist). Emellertid upplevde patienter som tog levetiracetam i den uppföljande, öppna, långtidsstudien ingen försämring, i genomsnitt, av sina beteenden eller känslfunktioner; specifikt var mätningar av aggressivt beteende inte sämre än utgångsvärdet.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

### Symtom

Somnolens, agitation, aggressivitet, medvetandesänkning, andningsdepression och koma observerades vid överdosering med Keppra.

## Hantering av överdosering

Efter en akut överdosering bör magen tömmas genom magsköljning eller genom induktion av kräkningar. Det finns ingen specifik antidot mot levetiracetam. Behandling av en överdos är symptomatisk och kan inkludera hemodialys. Effektiviteten vid dialysutsöndringen är 60% för levetiracetam och 74% för den primära metaboliten.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: antiepileptika, övriga antiepileptika, ATC kod: N03AX14.

Den aktiva substansen levetiracetam är ett pyrrolidonderivat (S-enantiomer av  $\alpha$ -etyl-2-oxo-1-pyrrolidin acetamid), kemiskt obesläktad till existerande antiepileptiska aktiva substanser.

#### Verkningsmekanism

Verkningsmekanismen för levetiracetam är ännu inte helt klarlagd. *In vitro*- och *in vivo*-experiment tyder på att levetiracetam inte påverkar cellernas basala egenskaper eller normal neurotransmission. *In vitro*-studier visar att levetiracetam påverkar intraneuronala  $\text{Ca}^{2+}$ -nivåer genom partiell hämning av  $\text{Ca}^{2+}$ -strömmar av N-typ och genom att reducera frisläppandet av  $\text{Ca}^{2+}$  från intraneuronala lager. Dessutom upphäver levetiracetam delvis reduktionen av GABA- och glycin-medierade strömmar inducerad av zink och b-karboliner. Vidare har levetiracetam i *in vitro*-studier visats binda till ett specifikt bindningsställe i hjärnvävnad hos gnagare. Detta bindningsställe är det synaptiska vesikelproteinet 2A, som förmodas vara involverat i vesikelfusion och exocytos av neurotransmittorer. Levetiracetam och besläktade analoger visar en rangordning av affinitet för bindning till det synaptiska vesikelproteinet 2A som korrelerar till styrkan av deras anfallsskydd i den audiogena epilepsimodellen hos mus. Detta fynd tyder på att interaktionen mellan levetiracetam och det synaptiska vesikelproteinet 2A verkar bidra till läkemedlets antiepileptiska verkningsmekanism.

#### Farmakodynamiska effekter

Levetiracetam visar anfallsskydd i ett brett urval av djurmodeller av partiella och primärt generaliserade anfall utan att ha pro-konvulsiv effekt. Den primära metaboliten är inaktiv. Hos människa har en aktivitet i både partiella och generaliserade epileptiska tillstånd (epileptiform urladdning/fotoparoxysmal respons) bekräftat den breda farmakologiska profilen hos levetiracetam.

#### Klinisk effekt och säkerhet

*Tilläggsbehandling vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, ungdomar, barn och spädbarn från 1 månads ålder med epilepsi.*

Effekten av levetiracetam hos vuxna har visats i tre dubbelblinda, placebokontrollerade studier med dagliga doser på 1000 mg, 2000 mg eller 3000 mg, administrerade som två separata doser, med en behandlingsduration på upp till 18 veckor. I en poolad analys var procentandelen av patienterna som uppnådde en minskning på 50% eller mer från baslinjen av frekvensen av partiella anfall per vecka vid en stadigvarande dos (12/14 veckor) 27,7%, 31,6% respektive 41,3% av patienterna som behandlades med 1000, 2000 respektive 3000 mg levetiracetam och 12,6% av patienterna i placebogruppen.

## Pediatrisk population

Hos pediatrika patienter (4 till 16 år) fastställdes effekten av levetiracetam i en dubbelblind, placebokontrollerad 14-veckors studie som inkluderade 198 patienter. I studien erhöll patienterna en fast dos av levetiracetam, 60 mg/kg/dag, (administrerad som två doser per dag).

44,6% av patienterna som behandlades med levetiracetam och 19,6% av patienterna i placebogruppen fick en minskning av frekvensen av partiella anfall per vecka med 50% eller mer från baslinjen. Vid fortsatt långtidsbehandling var 11,4% av patienterna anfallsfria under minst 6 månader och 7,2% var anfallsfria under minst 1 år.

Hos pediatrika patienter (1 månad till yngre än 4 år) fastställdes effekten av levetiracetam i en dubbelblind, placebokontrollerad studie som inkluderade 116 patienter och med en behandlingsvarighet om 5 dagar. I denna studie erhöll patienterna 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg eller 50 mg/kg som dagliga doser av oral lösning baserat på deras ålderstitrerings-schema. En dos om 20 mg/kg/dag som titrerades till 40 mg/kg/dag för spädbarn från 1 månad till yngre än 6 månader och en dos om 25 mg/kg/dag som titrerades till 50 mg/kg/dag för spädbarn och barn från 6 månader till yngre än 4 år användes i denna studie. Den totala dagliga dosen delades upp på 2 administreringar per dag.

Det primära effektmåttet var responsfrekvensen (andelen patienter i % med  $\geq 50\%$  minskning från baslinjen i genomsnittlig frekvens av dagliga partiella anfall) utvärderad av en blindad central läsare genom användning av en 48-timmars EEG-video. Effektanalysen bestod av 109 patienter som hade minst 24 timmars EEG-video både vid baslinjen och i utvärderingsperioderna. 43,6% av patienterna behandlade med levetiracetam och 19,6% av patienterna i placebogruppen ansågs svara på behandlingen. Resultaten är samstämmiga mellan åldersgrupperna. Under fortsatt långtidsbehandling var 8,6% av patienterna anfallsfria i minst 6 månader och 7,8% i minst ett år. 35 spädbarn yngre än 1 år med partiella anfall har exponerats i placebokontrollerade kliniska studier varav endast 13 var <6 månader.

*Monoterapi vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos patienter från 16 år med nydiagnostiserad epilepsi.*

Effekt av levetiracetam som monoterapi har visats i en dubbelblind, parallellgrupps-, ”non-inferiority”-, jämförande studie med en depotberedning av karbamazepin hos 576 patienter som var 16 år eller äldre och som hade nydiagnostiserad epilepsi. Patienterna hade uppvisat provocerade partiella anfall eller enbart generaliserade tonisk-kloniska anfall. Patienterna randomiserades till en depotberedning av karbamazepin 400-1200 mg/dag eller levetiracetam 1000-3000 mg/dag och behandlingsperioden var upp till 121 veckor beroende på behandlingssvaret.

Sex månaders anfallsfrihet uppnåddes hos 73,0% av patienterna som behandlades med levetiracetam och hos 72,8% av patienterna som behandlades med en depotberedning av karbamazepin; den justerade absoluta skillnaden mellan behandlingarna var 0,2% (95% konfidensintervall: -7.8 8.2). Mer än hälften av patienterna förblev anfallsfria i 12 månader (56,6% och 58,5% för patienter behandlade med levetiracetam respektive en depotberedning av karbamazepin).

I en studie som avspeglar klinisk praxis visades att annan samtidig antiepileptisk behandling kunde sättas ut för ett begränsat antal patienter som svarat på tilläggsbehandling med levetiracetam (36 av 69 vuxna patienter).

*Tilläggsbehandling vid myokloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med juvenil myoklonisk epilepsi.*

Effekten av levetiracetam fastställdes i en dubbelblind, placebokontrollerad 16-veckors studie hos patienter 12 år eller äldre med idiopatisk generaliserad epilepsi med myokloniska anfall i olika syndrom. Majoriteten av patienterna hade juvenil myoklonisk epilepsi.

I denna studie var dosen levetiracetam 3000 mg/dag, administrerad som två separata doser.

58,3% av patienterna som behandlades med levetiracetam och 23,3% av patienterna i placebogruppen fick en minskning av antalet dagar med myokloniska anfall per vecka på minst 50%. Vid fortsatt

långtidsbehandling var 28,6% av patienterna fria från myokloniska anfall under minst 6 månader och 21,0% var fria från myokloniska anfall under minst 1 år.

*Tilläggsbehandling vid primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med idiopatisk generaliserad epilepsi.*

Effekten av levetiracetam fastställdes i en 24-veckors dubbelblind, placebokontrollerad studie som inkluderade vuxna, ungdomar och ett begränsat antal barn med idiopatisk generaliserad epilepsi med primärt generaliserade tonisk-kloniska (PGTC) anfall i olika syndrom (juvenil myoklonisk epilepsi, juvenil absensepilepsi, absensepilepsi hos barn eller epilepsi med grand mal-anfall vid uppvaknandet). I denna studie var doserna av levetiracetam 3000 mg/dag för vuxna och ungdomar respektive 60 mg/kg/dag för barn, administrerade som två separata doser. 72,2% av patienterna som behandlades med levetiracetam och 45,2% av patienterna i placebogruppen fick en minskning av frekvensen av PGTC-anfall per vecka på 50% eller mer. Vid fortsatt långtidsbehandling var 47,4% av patienterna fria från tonisk-kloniska anfall under minst 6 månader och 31,5% var fria från tonisk-kloniska anfall under minst 1 år.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Levetiracetam är en lättlöslig och permeabel förening. Den farmakokinetiska profilen är linjär med låg intra- och inter-individuell variabilitet. Clearance ändras inte efter upprepad administrering. Det finns inga tecken på någon relevant köns-, ras- eller dygnsvariabilitet. Den farmakokinetiska profilen är jämförbar mellan friska frivilliga försökspersoner och patienter med epilepsi.

På grund av dess totala och linjära absorption kan plasmanivåer förutsägas från den orala dosen av levetiracetam uttryckt som mg/kg kroppsvikt. Därför behövs inte monitorering av plasmanivåer av levetiracetam.

En signifikant korrelation mellan saliv- och plasmakoncentrationer har visats hos vuxna och barn (kvoten av saliv-/plasmakoncentrationer sträckte sig från 1 till 1,7 för formuleringen orala tabletter och 4 timmar efter dosering för formuleringen oral lösning).

### Vuxna och ungdomar

#### Absorption

Levetiracetam absorberas snabbt efter peroral administrering. Peroral absolut biotillgänglighet är nära 100%.

Maximal plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) nås 1,3 timmar efter intag. Steady-state nås efter två dagar vid administrering 2 gånger per dag.

Maximal koncentration ( $C_{max}$ ) är vanligtvis 31 och 43 µg/ml efter 1000 mg som engångsdos resp. 1000 mg två gånger per dag.

Absorptionsgraden är oberoende av dos och ändras inte av föda.

#### Distribution

Det finns inga data beträffande vävnadsdistribution hos människor.

Varken levetiracetam eller dess primära metabolit är signifikant bundet till plasmaproteiner (<10%). Levetiracetams distributionsvolym är ca. 0,5 till 0,7 l/kg, ett värde som ligger nära den totala kroppsvattenvolymen.

#### Metabolism

Levetiracetam metaboliseras i låg omfattning hos människor. Den huvudsakliga metabola vägen (24% av dosen) är en enzymatisk hydrolys av acetamid-gruppen. Produktionen av den primära metaboliten, ucb L057, stöds inte av lever cytokrom P<sub>450</sub> isoformer. Hydrolys av acetamid-gruppen var mätbar i ett stort antal vävnader inklusive blodceller. Metaboliten ucb L057 är farmakologiskt inaktiv.

Två mindre metaboliter identifierades också. En erhöles genom hydroxylering av pyrrolidonringen (1,6% av dosen) och den andra genom öppnandet av pyrrolidonringen (0,9% av dosen). Andra oidentifierade komponenter stod för endast 0,6% av dosen.

Ingen omvandling mellan enantiomerer påvisades *in vivo* för levetiracetam eller dess primära metabolit.

*In vitro* har levetiracetam och dess primära metabolit visat att de inte hämmar de viktigaste humana cytokrom P<sub>450</sub> isoformerna i lever (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 1A2), glukoronyl transferas (UGT1A1 och UGT1A6) och epoxidhydroxylas aktiviteter. Vidare påverkar levetiracetam inte *in vitro* glukuronidering av valproatsyra.

I odlade humana hepatocyter hade levetiracetam liten eller ingen effekt på CYP1A2, SUL1E1 eller UGT1A1. Levetiracetam orsakade mild induktion av CYP2B6 och CYP3A4. Data *in vitro* och interaktionsdata *in vivo* för orala preventivmedel, digoxin och warfarin indikerar att ingen signifikant enzyminduktion förväntas *in vivo*. Därför är det inte troligt att Keppra interagerar med andra läkemedel eller *vice versa*.

### Eliminering

Halveringstiden i plasma hos vuxna var 7±1 timmar och varierade varken med dos, administreringsväg eller upprepad dosering. Den genomsnittliga totala kroppseliminationen var 0,96 ml/min/kg.

Den huvudsakliga utsöndringen var via urin, vilken i genomsnitt stod för 95% av dosen (ca 93% av dosen var utsöndrad inom 48 timmar). Utsöndring via *faeces* stod för endast 0,3% av dosen.

Den kumulativa urinutsöndringen av levetiracetam och dess primära metabolit stod för 66% respektive 24% av dosen under de första 48 timmarna.

Renal utsöndring av levetiracetam och ucb L057 är 0,6 respektive 4,2 ml/min/kg vilket tyder på att levetiracetam utsöndras genom glomerulär filtration med efterföljande tubulär reabsorption och att den primära metaboliten också utsöndras genom aktiv tubulär sekretion tillsammans med glomerulär filtration. Levetiracetams eliminering är korrelerad till kreatininclearance.

### Äldre

Hos äldre ökas halveringstiden med ca 40% (10 till 11 timmar). Detta relateras till försämrad njurfunktion hos denna grupp (se avsnitt 4.2).

### Nedsatt njurfunktion

Apparent clearance av både levetiracetam och dess primära metabolit är korrelerad till kreatininclearance. Därför rekommenderas justering av den dagliga dosen av Keppra med hänsyn till kreatininclearance hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2)

Hos anuriska vuxna patienter med njursjukdom i slutstadiet var halveringstiden ca 25 timmar under perioder mellan dialys respektive 3,1 timmar under dialys.

Den fraktionella elimineringen av levetiracetam var 51% under en typisk 4-timmars dialys.

### Nedsatt leverfunktion

Hos personer med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion förekom ingen relevant ändring av clearance av levetiracetam. Hos de flesta försökspersonerna med kraftigt nedsatt leverfunktion reducerades clearance av levetiracetam med mer än 50% beroende på en samtidigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

## Pediatrisk population

### *Barn (4 till 12 år)*

Efter administrering av en oral engångsdos (20 mg/kg) till barn med epilepsi (6 till 12 år) var levetiracetams halveringstid 6 timmar. Apparent viktjusterad clearance var ca 30% högre än hos vuxna med epilepsi.

Levetiracetam absorberades snabbt efter upprepade administrering av oral dos (20 till 60 mg/kg/dag) till barn med epilepsi (4 till 12 år). Maximal plasmakoncentration observerades 0,5 till 1,0 timme efter dosering. Linjära och dosproportionella öknings observerades för maximala plasmakoncentrationer och area under kurvan. Halveringstiden för eliminering var cirka 5 timmar. Skenbart kropps clearance var 1,1 ml/min/kg.

### *Spädbarn och barn (1 månad till 4 år)*

Efter administrering av singeldos (20 mg/kg) av en 100 mg/ml oral lösning till barn med epilepsi (1 månad till 4 år) absorberades levetiracetam snabbt och maximala plasmakoncentrationer observerades cirka 1 timme efter dosering. De farmakokinetiska resultaten indikerade att halveringstiden var kortare (5,3 timmar) än för vuxna (7,2 timmar) och skenbart clearance var snabbare (1,5 ml/min/kg) än för vuxna (0,96 ml/min/kg).

I den populationsfarmakokinetiska analysen som utfördes på patienter från 1 månad till 16 år visades signifikant korrelation mellan kroppsvikt och skenbart clearance (clearance ökade med ökning i kroppsvikt) respektive skenbar distributionsvolym. Båda parametrarna påverkades också av ålder. Denna effekt var uttalad för de yngre spädbarnen, och minskade med ökande ålder, för att bli försumbar runt 4-årsåldern.

I båda populationsfarmakokinetiska analyserna visades en c:a 20%-ig ökning av skenbart clearance för levetiracetam när det administrerades samtidigt med ett enzyminducerande läkemedel mot epilepsi.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Ickekliniska data visade ingen speciell risk för människor baserat på gängse studier av farmakologisk säkerhet, genotoxicitet och carcinogen potential.

Biverkningar som inte observerats i kliniska studier men som observerats hos råttor och i mindre utsträckning hos mus vid exponeringsnivåer liknande humana exponeringsnivåer och med möjlig relevans för klinisk användning var leverförändringar, som indikerar en adapterande respons såsom ökad vikt och centrilobular hypertrofi, fettinfiltration och ökade leverenzym i plasma.

Inga oönskade effekter på fertiliteten observerades hos han- eller honrättor vid doser upp till 1800 mg/kg/dag (6 gånger den maximala rekommenderade humana dosen [MRHD] på basis av mg/m<sup>2</sup> eller exponering) hos föräldrar eller F1-generationen.

Två utvecklingsstudier på embryo/foster (embryo-foetal development [EFD] studies) utfördes på rättor vid 400, 1200 och 3600 mg/kg/dag. Vid 3600 mg/kg/dag visades i endast den ena av de 2 EFD-studierna en liten minskning i fostervikt som förknippades med en marginell ökning i skelettvariation/mindre anomalier. Ingen effekt sågs på embryodödlighet och ingen ökning i incidensen av missbildningar. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) var 3600 mg/kg/dag för dräktiga honrättor (12 gånger MRHD på mg/m<sup>2</sup>-basis) och 1200 mg/kg/dag för foster.

Fyra utvecklingsstudier på embryo/foster utfördes på kaniner med doser om 200, 600, 800, 1200 och 1800 mg/kg/dag. Dosnivån 1800 mg/kg/dag medförde en markant maternell toxicitet och en minskning i fostervikt förknippad med en ökning i incidensen av foster med kardiovaskulära anomalier/skelettanomalier. NOAEL var <200 mg/kg/dag för mödrarna och 200 mg/kg/dag för fostren (likvärdigt med MRHD på mg/m<sup>2</sup>-basis).

En peri-och postnatal utvecklingsstudie utfördes på råttor med levetiracetamdoser om 70, 350 och 1800 mg/kg/dag. NOAEL var  $\geq 1800$  mg/kg/dag för F0-honorna och för överlevnad, tillväxt och utveckling av F1-avkomman fram till avvänjning (6 gånger MRHD på mg/m<sup>2</sup>-basis).

Studier på neonatala och juvenila råttor och hundar visade att det inte fanns några negativa effekter i någon av standardmätningarna för utveckling och mognad vid doser upp till 1800 mg/kg/dag (6-17 gånger MRHD på mg/m<sup>2</sup>-basis).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna:

Kroskarmellosnatrium  
Makrogol 6000  
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri  
Magnesiumstearat

#### Filmdragering:

Polyvinylalkohol delvis hydrolyserad  
Titandioxid (E171)  
Makrogol 3350  
Talk  
Gul järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Aluminium/PVC blister placerade i en pappkartong innehållande 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 filmdragerade tabletter och multipelförpackning innehållande 200 (2 förpackningar med 100) filmdragerade tabletter.

Perforerat endosblister i aluminium/PVC, placerat i en pappkartong innehållande 100 x 1 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bryssel  
Belgien

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 29 september 2000  
Datum för den senaste förnyelsen: 20 augusti 2015

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<https://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Keppra 750 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 750 mg levetiracetam.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 0,19 mg para-orange (E110).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Orange, 18 mm avlång, med skåra samt med "ucb" och "750" ingraverat på ena sidan.

Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Keppra är indicerat som monoterapi vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna och ungdomar från 16 år med nydiagnostiserad epilepsi.

Keppra är indicerat som tilläggsbehandling

- vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, ungdomar, barn och spädbarn från en månads ålder med epilepsi.
- vid myokloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med juvenil myoklonisk epilepsi.
- vid primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med idiopatisk generaliserad epilepsi.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

*Partiella anfall*

Den rekommenderade dosen för monoterapi (från 16 år) och tilläggsbehandling är densamma och i enlighet med vad som anges nedan.

*Samtliga indikationer*

*Vuxna ( $\geq 18$  år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger 50 kg eller mer*

Den initiala terapeutiska dosen är 500 mg två gånger dagligen. Denna dos kan sättas från första behandlingsdagen. En lägre initial dos om 250 mg två gånger dagligen kan emellertid ges baserat på läkarens bedömning av behovet av att minska anfall kontra potentiella biverkningar. Denna dos kan ökas till 500 mg två gånger dagligen efter två veckor.

Den dagliga dosen kan ökas upp till 1500 mg två gånger dagligen beroende på klinisk respons och tolerabilitet. Dosjustering kan ske med ökningar och minskningar om 250 mg eller 500 mg två gånger dagligen varannan till var fjärde vecka.

*Ungdomar (12 till 17 år) som väger mindre än 50 kg och barn från 1 månads ålder*

Läkaren bör förskriva den bäst lämpade läkemedelsformen, förpackningsstorleken och styrkan utifrån vikt, ålder och dos. Se avsnittet *Pediatrisk population* för dosjusteringar utifrån vikt.

#### Avslutande av behandling

Om levetiracetam-behandlingen måste avbrytas rekommenderas en gradvis utsättning (t ex till vuxna och ungdomar som väger mer än 50 kg: en dosminskning med 500 mg två gånger dagligen varannan till var fjärde vecka; till spädbarn äldre än 6 månader, barn och ungdomar som väger mindre än 50 kg: dosminskningar bör inte överstiga 10 mg/kg två gånger dagligen varannan vecka; till spädbarn (yngre än 6 månader): dosminskningar bör inte överstiga 7 mg/kg två gånger dagligen varannan vecka).

#### Särskilda patientgrupper

##### *Äldre (65 år och äldre)*

Dosjustering rekommenderas till äldre patienter med nedsatt njurfunktion (se ”Nedsatt njurfunktion” nedan).

##### *Nedsatt njurfunktion*

Den dagliga dosen måste justeras individuellt med hänsyn till njurfunktion.

För vuxna patienter, se tabellen nedan och justera dosen enligt denna. För att använda denna doseringstabell måste patientens kreatininclearance ( $CL_{cr}$ ) ml/min uppskattas.  $CL_{cr}$  ml/min kan värderas genom bestämning av serumkreatinin (mg/dl), för vuxna och ungdomar som väger 50 kg eller mer, genom att använda följande formel:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{ålder (år)}] \times \text{vikt (kg)}}{72 \times \text{serumkreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ för kvinnor})$$

Därefter justeras  $CL_{cr}$  för kroppens ytareal (BSA; body surface area) enligt följande:

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

Dosjustering för vuxna och ungdomar som väger mer än 50 kg med nedsatt njurfunktion:

| Grupp                                                                      | Kreatininclearance<br>(ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | Dos och frekvens                                |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Normal                                                                     | ≥ 80                                                | 500 till 1500 mg två gånger per dag             |
| Lätt                                                                       | 50-79                                               | 500 till 1000 mg två gånger per dag             |
| Måttlig                                                                    | 30-49                                               | 250 till 750 mg två gånger per dag              |
| Svår                                                                       | < 30                                                | 250 till 500 mg två gånger per dag              |
| Patienter med njursjukdom i slutstadiet som genomgår dialys <sup>(1)</sup> | -                                                   | 500 till 1000 mg en gång per dag <sup>(2)</sup> |

<sup>(1)</sup> En startdos om 750 mg rekommenderas första behandlingsdagen med levetiracetam.

<sup>(2)</sup> Efter dialys rekommenderas en tilläggsdos om 250 till 500 mg.

För barn med nedsatt njurfunktion måste levetiracetamdosen justeras efter njurfunktionen eftersom clearance av levetiracetam är beroende av njurfunktionen. Denna rekommendation är baserad på en studie på vuxna patienter med nedsatt njurfunktion.

$CL_{cr}$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kan värderas genom bestämning av serumkreatinin (mg/dl), för yngre ungdomar, barn och spädbarn, genom att använda följande formel (Schwartz formel):

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

ks=0,45 hos fullgångna spädbarn och upp till 1 år; ks=0,55 hos barn yngre än 13 år och ungdomar (flickor); ks=0,7 hos ungdomar (pojkar).

Dosjustering för spädbarn, barn och ungdomar som väger mindre än 50 kg med nedsatt njurfunktion:

| Grupp                                                       | Kreatinin-clearance<br>(ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) | Dos och frekvens <sup>(1)</sup>                                                      |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                             |                                                     | Spädbarn 1 månad till yngre än 6 månader                                             | Spädbarn 6 till 23 månader, barn och ungdomar som väger mindre än 50 kg               |
| Normal                                                      | ≥ 80                                                | 7 till 21 mg/kg (0,07 till 0,21 ml/kg) två gånger per dag                            | 10 till 30 mg/kg (0,10 till 0,30 ml/kg) två gånger per dag                            |
| Lätt                                                        | 50-79                                               | 7 till 14 mg/kg (0,07 till 0,14 ml/kg) två gånger per dag                            | 10 till 20 mg/kg (0,10 till 0,20 ml/kg) två gånger per dag                            |
| Måttlig                                                     | 30-49                                               | 3,5 till 10,5 mg/kg (0,035 till 0,105 ml/kg) två gånger per dag                      | 5 till 15 mg/kg (0,05 till 0,15 ml/kg) två gånger per dag                             |
| Svår                                                        | < 30                                                | 3,5 till 7 mg/kg (0,035 till 0,07 ml/kg) två gånger per dag                          | 5 till 10 mg/kg (0,05 till 0,10 ml/kg) två gånger per dag                             |
| Patienter med njursjukdom i slutstadiet som genomgår dialys | --                                                  | 7 till 14 mg/kg (0,07 till 0,14 ml/kg) en gång per dag <sup>(2)</sup> <sup>(4)</sup> | 10 till 20 mg/kg (0,10 till 0,20 ml/kg) en gång per dag <sup>(3)</sup> <sup>(5)</sup> |

<sup>(1)</sup> Keppra oral lösning bör användas för doser under 250 mg, när doseringsrekommendationen inte kan uppnås genom att ta flera tabletter á 250 mg och till patienter som inte kan svälja tabletter.

<sup>(2)</sup> 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) som initialdos rekommenderas på behandlingens första dag med levetiracetam.

<sup>(3)</sup> 15 mg/kg (0,15 ml/kg) som initialdos rekommenderas på behandlingens första dag med levetiracetam.

<sup>(4)</sup> Efter dialys rekommenderas en tilläggsdos om 3,5 till 7 mg/kg (0,035 till 0,07 ml/kg).

<sup>(5)</sup> Efter dialys rekommenderas en tilläggsdos om 5 till 10 mg/kg (0,05 till 0,10 ml/kg).

### Nedsatt leverfunktion

Det behövs ingen dosjustering hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion kan kreatininclearance ge en underskattning av njurinsufficiensen. Därför rekommenderas en 50%:ig reduktion av den dagliga dosen när kreatininclearance är <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Pediatrik population

Läkaren bör förskriva den bäst lämpade läkemedelsformen, förpackningsstorleken och styrkan utifrån ålder, vikt och dos.

Tabletterna är inte anpassade för användning till spädbarn och barn under 6 år. Keppra oral lösning är den beredningsform som bör användas till denna population. Dessutom är tillgängliga tablettstyrkor inte lämpliga som initialbehandling hos barn som väger mindre än 25 kg, till patienter som inte kan svälja tabletter eller för administrering av doser under 250 mg. I alla dessa fall bör Keppra oral lösning användas.

### Monoterapi

Säkerhet och effekt med Keppra som monoterapi har inte säkerställts för barn och ungdomar under 16 år.

Data saknas.

*Ungdomar (16 och 17 år) som väger 50 kg eller mer med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering och nydiagnostiserad epilepsi*

Se ovanstående avsnitt om *Vuxna* (≥18 år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger 50 kg eller mer.

*Tilläggsterapi för spädbarn från 6 till 23 månader, barn (2 till 11 år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger mindre än 50 kg*

Keppra oral lösning är den beredningsform som bör användas till spädbarn och barn under 6 år.

För barn 6 år och äldre bör Keppra oral lösning användas för doser under 250 mg, när doseringsrekommendationen inte kan uppnås genom att ta flera tabletter á 250 mg och till patienter som inte kan svälja tabletter.

Lägsta effektiva dos ska användas för samtliga indikationer. Startdosen för barn och ungdomar som väger 25 kg bör vara 250 mg två gånger dagligen med en maximal dos på 750 mg två gånger dagligen.

Dosen för barn som väger 50 kg eller mer är densamma som för vuxna för samtliga indikationer. Se ovanstående avsnitt om *Vuxna ( $\geq 18$  år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger 50 kg eller mer* beträffande samtliga indikationer.

*Tilläggsterapi för spädbarn från 1 månads ålder till mindre än 6 månaders ålder*

Den orala lösningen är den beredningsform som ska användas till spädbarn.

#### Administreringssätt

De filmdragerade tabletterna måste intas peroralt och sväljas med tillräcklig mängd vätska och kan tas med eller utan föda. Efter oral administrering kan levetiracetam ge en bitter smak. Den dagliga dosen delas upp på två lika stora doser.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller andra pyrrolidonderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Nedsatt njurfunktion

Administrering av levetiracetam till patienter med nedsatt njurfunktion kan kräva dosjustering. Hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion rekommenderas utredning av njurfunktionen före fastställande av dosen (se avsnitt 4.2).

#### Akut njurskada

Användning av levetiracetam har i mycket sällsynta fall associerats med akut njurskada, med debut efter några dagar till flera månader.

#### Cytopenier

Sällsynta fall av cytopenier (neutropeni, agranulocytos, leukopeni, trombocytopeni och pancytopeni) har förekommit i samband med administrering av levetiracetam, vanligtvis i början av behandlingen. Fullständig blodstatus rekommenderas hos patienter som upplever betydande svaghet, pyrexia, återkommande infektioner eller koagulationsrubbningar (se avsnitt 4.8).

#### Själv mord

Själv mord, självmordsförsök, suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlats med antiepileptika (inklusive levetiracetam). En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd.

Därför ska patienter övervakas för tecken på depression och/eller suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådask till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på depression och/eller suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

#### Onormalt och aggressivt uppförande

Levetiracetam kan orsaka psykotiska symtom och avvikande beteende, inklusive irritabilitet och aggressivitet. Patienter som behandlas med levetiracetam ska övervakas med avseende på utveckling av psykiatriska tecken som tyder på betydande förändringar av sinnesstämning och/eller personlighet.

Om sådana beteenden observeras ska anpassning av behandlingen eller en gradvis utsättning av behandlingen övervägas. Om man överväger utsättning, se avsnitt 4.2.

#### Försämring av anfall

Liksom med andra typer av antiepileptika kan levetiracetam i sällsynta fall förvärra anfallsfrekvensen eller anfallens allvarlighetsgrad. Denna paradoxala effekt har oftast rapporterats inom den första månaden efter initiering av levetiracetam eller ökning av dosen. Effekten har varit reversibel vid utsättande av läkemedlet eller minskning av dosen. Patienten ska uppmanas att omedelbart kontakta sin läkare i händelse av förvärrad epilepsi.

Brist på effekt eller försämring av anfall har till exempel rapporterats hos patienter med epilepsi förknippad med mutationer på spänningsstyrda natriumkanalers alfa-8-subenhet (SCN8A).

#### Förlängt QT-intervall på EKG

Förlängt QT-intervall har i sällsynta fall observerats på EKG under övervakningen efter godkännandet för försäljning. Levetiracetam ska användas med försiktighet hos patienter med QTc-intervallförlängning hos patienter som får samtidig behandling med läkemedel som påverkar QTc-intervall eller hos patienter med relevant befintlig hjärtsjukdom eller elektrolytstörningar.

#### Pediatrik population

Keppra tabletter är inte anpassade för behandling av spädbarn och barn yngre än 6 år.

Tillgängliga data på barn tyder inte på någon påverkan på tillväxt och pubertet. Långtidseffekter på inlärning, intelligens, tillväxt, endokrina funktioner, pubertet och förmåga att få barn är fortfarande okända hos barn.

#### Hjälpämnen

Keppra 750 mg filmdragerade tabletter innehåller färgämnet E110 vilket kan orsaka allergiska reaktioner.

#### Innehåll av natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Antiepileptika

Data från kliniska studier före marknadsföring genomförda på vuxna indikerar att levetiracetam inte påverkar andra antiepileptikas serumkoncentrationer (fenytoin, karbamazepin, valproatsyra, fenobarbital, lamotrigin, gabapentin och primidon) och att dessa antiepileptika inte påverkar levetiracetams farmakokinetik.

Liksom hos vuxna finns inga belägg för kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner hos pediatrika patienter som fått upp till 60 mg/kg/dag av levetiracetam.

En retrospektiv utvärdering av farmakokinetiska interaktioner hos barn och ungdomar med epilepsi (4 till 17 år) bekräftade att tilläggsbehandling med oralt administrerad levetiracetam inte påverkade serumkoncentrationer vid steady state av samtidigt administrerad karbamazepin och valproat. Data tydde dock på ett 20% högre clearance av levetiracetam hos barn som tar enzyminducerande antiepileptiska läkemedel. Dosjusteringar krävs inte.

#### Probenecid

Probenecid (500 mg fyra gånger dagligen), ett ämne som blockerar njurarnas tubulära sekretion, har visats hämma renal utsöndring av den primära metaboliten men inte av levetiracetam. Koncentrationen av denna metabolit förblir emellertid låg.

#### Metotrexat

Samtidig administrering av levetiracetam och metotrexat har rapporterats minska clearance för metotrexat, vilket resulterar i högre/förlängd blodkoncentration av metotrexat till potentiellt toxiska

nivåer. Nivåerna av metotrexat och levetiracetam i blod bör övervakas noga hos patienter som behandlas samtidigt med de två läkemedlen.

#### Perorala preventivmedel och andra farmakokinetiska interaktioner

Levetiracetam 1000 mg dagligen påverkade inte farmakokinetiken hos perorala preventivmedel (etinyl-estradiol och levonorgestrel); endokrina parametrar (luteiniseringshormon och progesteron) ändrades inte. Levetiracetam 2000 mg dagligen påverkade inte farmakokinetiken hos digoxin och warfarin; protrombintiden ändrades inte. Samtidig administrering med digoxin, perorala preventivmedel och warfarin påverkade inte levetiracetams farmakokinetik.

#### Laxermedel

Det har förekommit enstaka rapporter om minskad effekt av levetiracetam när det osmotiska laxermedlet makrogol har administrerats samtidigt med oralt levetiracetam. Makrogol bör därför inte tas oralt inom en timme före och en timme efter intag av levetiracetam.

#### Föda och alkohol

Levetiracetams absorptionsgrad ändrades inte av föda, men absorptionshastigheten minskade något. Det finns inga data rörande interaktion mellan levetiracetam och alkohol.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder bör få råd från en specialist. Behandling med levetiracetam bör omprövas när en kvinna planerar att bli gravid. Som med alla antiepileptika ska plötslig utsättning av levetiracetam undvikas, eftersom detta kan leda till anfall med allvarliga följder för både kvinnan och det ofödda barnet. Monoterapi är om möjligt alltid att föredra eftersom behandling med flera antiepileptika kan vara förenad med en större risk för medfödda missbildningar än monoterapi, beroende på vilka antiepileptika som används.

#### Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor, som exponerats för levetiracetam som monoterapi (över 1 800, där exponeringen skedde under den 1:a trimestern hos över 1 500 av dem), har dokumenterats efter marknadsgodkännandet och tyder inte på någon ökning av risken för allvarliga medfödda missbildningar. Det finns begränsad evidens tillgänglig för den neurologiska utvecklingen hos barn som exponerats för levetiracetam monoterapi *in utero*. Data från två observationella populationsbaserade registerstudier som genomförts i stort sett i samma dataset från de nordiska länderna och som omfattade mer än 1000 barn födda av kvinnor med epilepsi som prenatalt exponerats för levetiracetam monoterapi tyder inte på någon ökad risk för autismspektrumtillstånd eller intellektuell funktionsnedsättning jämfört med barn födda av kvinnor med epilepsi som inte exponerats för ett antiepileptiskt läkemedel *in utero*. Den genomsnittliga uppföljningstiden för barn i levetiracetamgruppen var kortare än för gruppen av barn som inte exponerats för något antiepileptiskt läkemedel (t.ex. 4,4 år jämfört med 6,8 år i en av studierna).

Levetiracetam kan användas under graviditet om det efter noggrant övervägande anses vara kliniskt nödvändigt. I sådana fall rekommenderas den lägsta effektiva dosen.

Fysiologiska förändringar under graviditet kan påverka levetiracetam-koncentrationen. Minskad levetiracetam-koncentration i plasma har observerats under graviditet. Denna minskning är mer uttalad under tredje trimestern (upp till 60% av utgångsvärdet före graviditet). Lämplig klinisk behandling ska säkerställas för gravida kvinnor som behandlas med levetiracetam.

#### Amning

Levetiracetam utsöndras i human bröstmjölk. Därför rekommenderas inte amning.

Om levetiracetam-behandling är nödvändig under amning, ska nyttan/risken med behandling dock vägas mot vikten av amning.

#### Fertilitet

I djurstudier upptäcktes ingen effekt på fertilitet (se avsnitt 5.3). Inga kliniska data finns, eventuell risk för människa är okänd.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Levetiracetam har liten eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Då känsligheten kan variera mellan individer, kan vissa patienter uppleva somnolens eller andra symtom relaterade till centrala nervsystemet, särskilt i början av behandlingen eller efter dosökning. Därför rekommenderas försiktighet hos dessa patienter vid aktiviteter som kräver skärpt uppmärksamhet, t ex framförande av fordon eller handhavande av maskinell utrustning. Patienter rekommenderas att inte framföra fordon eller använda maskiner tills det är fastställt att deras förmåga att utföra sådana aktiviteter inte påverkas.

#### 4.8 Biverkningar

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De oftast rapporterade biverkningarna var nasofaryngit, somnolens, huvudvärk, utmattning och yrsel. Säkerhetsprofilen nedan baseras på den sammanlagda säkerhetsanalysen av placebokontrollerade kliniska studier avseende alla indikationer, med totalt 3416 patienter behandlade med levetiracetam. Dessa data är kompletterade med användning av levetiracetam i öppna fortsättningsstudier samt med erfarenhet efter marknadsföring. Levetiracetams säkerhetsprofil är i allmänhet densamma i alla åldersgrupper (vuxna och pediatrika patienter) och för alla godkända epilepsi-indikationer.

##### Lista över biverkningar

Biverkningar som rapporterats från kliniska studier (vuxna, ungdomar, barn och spädbarn >1 månad) och efter marknadsföring listas i följande tabell efter organklass och frekvens. Biverkningarna presenteras i fallande allvarlighetsgrad och deras frekvens är definierad på följande sätt: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); och mycket sällsynta ( $< 1/10\,000$ ).

| <u>MedDRA<br/>organklass</u>             | <u>Frekvens</u>           |                |                               |                                                                                                                                                                              |                           |
|------------------------------------------|---------------------------|----------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                                          | <u>Mycket<br/>vanliga</u> | <u>Vanliga</u> | <u>Mycket vanliga</u>         | <u>Sällsynta</u>                                                                                                                                                             | <u>Mycket<br/>vanliga</u> |
| <u>Infektioner och<br/>infestationer</u> | Nasofaryngit              |                |                               | Infektion                                                                                                                                                                    |                           |
| <u>Blodet och<br/>lymfsystemet</u>       |                           |                | Trombocytopeni,<br>leukopeni  | Pancytopeni,<br>neutropeni,<br>agranulocytos                                                                                                                                 |                           |
| <u>Immunsystemet</u>                     |                           |                |                               | Läkemedelsutl<br>östa utslag<br>med eosinofili<br>och<br>systemiska<br>symtom<br>(DRESS) <sup>(1)</sup> ,<br>hypersensitivit<br>et (inklusive<br>angioödem<br>och anafylaxi) |                           |
| <u>Metabolism och<br/>nutrition</u>      |                           | Anorexi        | Viktninskning ,<br>viktökning | Hyponatremi                                                                                                                                                                  |                           |

| <u>MedDRA<br/>organklass</u>                                                   | <u>Frekvens</u>           |                                                                                                |                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                            |                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
|                                                                                | <u>Mycket<br/>vanliga</u> | <u>Vanliga</u>                                                                                 | <u>Mycket vanliga</u>                                                                                                                                                                                     | <u>Sällsynta</u>                                                                                                                                           | <u>Mycket<br/>vanliga</u>        |
| <u>Psykiska<br/>störningar</u>                                                 |                           | Depression,<br>fientlighet/<br>aggression,<br>ångest, insomni,<br>nervositet/<br>irritabilitet | Självmodsförsök,<br>självmodstankar,<br>psykotisk störning,<br>onormalt<br>uppförande,<br>hallucination, ilska,<br>förvirring,<br>panikattack,<br>emotionell labilitet/<br>humörsvängningar,<br>agitation | Självmod,<br>personlighets-<br>störningar,<br>onormalt<br>tänkande,<br>delirium                                                                            | Tvångssyndr<br>om <sup>(2)</sup> |
| <u>Centrala och<br/>perifera<br/>nervsystemet</u>                              | Somnolens,<br>huvudvärk   | Konvulsion,<br>balansrubbning,<br>yrsel, letargi,<br>tremor                                    | Amnesi,<br>försämring av<br>minnet, onormal<br>koordination/ataxi,<br>parestesi, störning i<br>uppmärksamheten                                                                                            | Koreoatetos,<br>dyskinesi,<br>hyperkinesi,<br>gångrubbning,<br>encefalopati,<br>försämring av<br>anfall, malignt<br>neuroleptikasy<br>ndrom <sup>(3)</sup> |                                  |
| <u>Ögon</u>                                                                    |                           |                                                                                                | Diplopi, dimsyn                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                            |                                  |
| <u>Öron och<br/>balansorgan</u>                                                |                           | Vertigo                                                                                        |                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                            |                                  |
| <u>Hjärtat</u>                                                                 |                           |                                                                                                |                                                                                                                                                                                                           | Förlängt<br>QT-intervall<br>på EKG                                                                                                                         |                                  |
| <u>Andningsvägar,<br/>bröstcorg och<br/>mediastinum</u>                        |                           | Hosta                                                                                          |                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                            |                                  |
| <u>Magtarmkanalen</u>                                                          |                           | Buksmärta,<br>diarré, dyspepsi,<br>kräkningar,<br>illamående                                   |                                                                                                                                                                                                           | Pankreatit                                                                                                                                                 |                                  |
| <u>Lever och<br/>gallvägar</u>                                                 |                           |                                                                                                | Onormalt<br>leverfunktionstest                                                                                                                                                                            | Leversvikt,<br>hepatit                                                                                                                                     |                                  |
| <u>Hud och subkutan<br/>vävnad</u>                                             |                           | Utslag                                                                                         | Alopece, eksem,<br>klåda                                                                                                                                                                                  | Toxisk<br>epidermal<br>nekrolys,<br>Stevens-<br>Johnsons<br>syndrom,<br>erythema<br>multiforme                                                             |                                  |
| <u>Muskuloskeletala<br/>systemet och<br/>bindväv</u>                           |                           |                                                                                                | Muskelsvaghet,<br>myalgi                                                                                                                                                                                  | Rabdomyolys<br>och förhöjt<br>kreatinfosfoki<br>nas i blodet <sup>(3)</sup>                                                                                |                                  |
| <u>Njurar och<br/>urinvägar</u>                                                |                           |                                                                                                |                                                                                                                                                                                                           | Akut<br>njurskada                                                                                                                                          |                                  |
| <u>Allmänna<br/>symtom och/eller<br/>symtom vid<br/>administreringsstället</u> |                           | Asteni/utmattning                                                                              |                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                            |                                  |
| <u>Skador och<br/>förgiftningar och<br/>behandlings-<br/>komplikationer</u>    |                           |                                                                                                | Skada                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                            |                                  |

<sup>(1)</sup> Se Beskrivning av utvalda biverkningar.

<sup>(2)</sup> Mycket sällsynta fall där tvångssyndrom (OCD) utvecklats hos patienter med underliggande anamnes av OCD eller psykisk störning har observerats vid övervakning efter godkännande för försäljning.

<sup>(3)</sup> Prevalensen är signifikant högre hos japanska patienter jämfört med hos icke-japanska patienter.

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Överkänslighetsreaktioner som påverkar flera organ*

Överkänslighetsreaktioner som påverkar flera organ (även kallade DRESS, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) har rapporterats i sällsynta fall hos patienter som behandlats med levetiracetam. Kliniska manifestationer kan utvecklas 2 till 8 veckor efter påbörjad behandling. Dessa reaktioner varierar i uttryck, men orsakar vanligtvis feber, utslag, ansiktsödem, lymfadenopati, hematologiska avvikelser och kan vara förknippade med påverkan i olika organsystem, främst levern. Vid misstanke om överkänslighetsreaktion i flera organ ska levetiracetam sättas ut.

Risken för anorexi är högre när levetiracetam administreras samtidigt med topiramet.

I flera fall av alopeci sågs återhämtning när Keppra sattes ut.

Benmargssuppression identifierades i några av fallen av pancytopeni.

Fall med encefalopati inträffade vanligen i början av behandlingen (några dagar till några månader) och var reversibla efter avslutad behandling.

### Pediatrisk population

Hos patienter i åldern 1 månad till yngre än 4 år har totalt 190 patienter behandlats med levetiracetam i placebokontrollerade studier och öppna fortsättningsstudier. Sextio av dessa patienter behandlades med levetiracetam i placebokontrollerade studier. Hos patienter i åldern 4-16 år har totalt 645 patienter behandlats med levetiracetam i placebokontrollerade studier och öppna fortsättningsstudier. 233 av dessa patienter behandlades med levetiracetam i placebokontrollerade studier. I båda dessa åldersgrupper är data kompletterade med erfarenhet av levetiracetamanvändning efter marknadsföringen.

Dessutom exponerades 101 spädbarn yngre än 12 månader i en säkerhetsstudie efter marknadsföringen. Inga nya säkerhetsrisker för levetiracetam identifierades för spädbarn yngre än 12 månader med epilepsi.

Levetiracetams biverkningsprofil är i allmänhet densamma i alla åldersgrupper och för alla godkända epilepsi-indikationer. Resultat av säkerheten hos pediatrika patienter i placebokontrollerade studier överensstämde med levetiracetams säkerhetsprofil hos vuxna utom för beteende- och psykiatriska biverkningar som var vanligare hos barn än hos vuxna. Hos barn och ungdomar i åldern 4-16 år rapporterades kräkning (mycket vanlig, 11,2%), agitation (vanlig, 3,4%), humörsvängningar (vanlig, 2,1%), emotionell labilitet (vanlig, 1,7%), aggression (vanlig, 8,2%), onormalt uppförande (vanlig, 5,6%) och letargi (vanlig, 3,9%) oftare än i andra åldersgrupper eller i den totala säkerhetsprofilen. Hos spädbarn och barn i åldern 1 månad till mindre än 4 år rapporterades irritabilitet (mycket vanlig, 11,7%) och onormal koordination (vanlig, 3,3%) oftare än i andra åldersgrupper eller i den totala säkerhetsprofilen.

I en dubbelblind, placebokontrollerad pediatrik säkerhetsstudie med "non-inferiority"-design har kognitiva och neuropsykologiska effekter av levetiracetam utvärderats hos barn 4-16 år med partiella anfall. Man kom fram till att Keppra inte skilde sig (var "non-inferior") från placebo när det gällde förändring från baslinjen beträffande poäng i Leiter-R Attention och Memory, Memory Screen Composite i per protokoll-populationen. Resultat relaterade till beteende och känslfunktioner tydde på en försämring hos levetiracetam-behandlade patienter avseende aggressiva beteenden mätt på ett standardiserat och systematiskt sätt genom användning av ett validerat verktyg (CBCL – Achenbach Child Behaviour Checklist). Emellertid upplevde patienter som tog levetiracetam i den uppföljande, öppna, långtidsstudien ingen försämring, i genomsnitt, av sina beteenden eller känslfunktioner; specifikt var mätningar av aggressivt beteende inte sämre än utgångsvärdet.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

### **4.9 Överdoser**

#### Symtom

Somnolens, agitation, aggressivitet, medvetandesänkning, andningsdepression och koma observerades vid överdosering med Kepra.

#### Hantering av överdosering

Efter en akut överdosering bör magen tömmas genom magsköljning eller genom induktion av kräkningar. Det finns ingen specifik antidot mot levetiracetam. Behandling av en överdos är symptomatisk och kan inkludera hemodialys. Effektiviteten vid dialysutsöndringen är 60% för levetiracetam och 74% för den primära metaboliten.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: antiepileptika, övriga antiepileptika, ATC kod: N03AX14.

Den aktiva substansen levetiracetam är ett pyrrolidonderivat (S-enantiomer av  $\alpha$ -etyl-2-oxo-1-pyrrolidin acetamid), kemiskt obesläktad till existerande antiepileptiska aktiva substanser.

#### Verkningsmekanism

Verkningsmekanismen för levetiracetam är ännu inte helt klarlagd. *In vitro*- och *in vivo*-experiment tyder på att levetiracetam inte påverkar cellernas basala egenskaper eller normal neurotransmission. *In vitro*-studier visar att levetiracetam påverkar intraneuronala  $\text{Ca}^{2+}$ -nivåer genom partiell hämning av  $\text{Ca}^{2+}$ -strömmar av N-typ och genom att reducera frisläppandet av  $\text{Ca}^{2+}$  från intraneuronala lager. Dessutom upphäver levetiracetam delvis reduktionen av GABA- och glycin-medierade strömmar inducerad av zink och b-karboliner. Vidare har levetiracetam i *in vitro*-studier visats binda till ett specifikt bindningsställe i hjärnvävnad hos gnagare. Detta bindningsställe är det synaptiska vesikelproteinet 2A, som förmodas vara involverat i vesikelfusion och exocytos av neurotransmittorer. Levetiracetam och besläktade analoger visar en rangordning av affinitet för bindning till det synaptiska vesikelproteinet 2A som korrelerar till styrkan av deras anfallsskydd i den audiogena epilepsimodellen hos mus. Detta fynd tyder på att interaktionen mellan levetiracetam och det synaptiska vesikelproteinet 2A verkar bidra till läkemedlets antiepileptiska verkningsmekanism.

#### Farmakodynamiska effekter

Levetiracetam visar anfallsskydd i ett brett urval av djurmodeller av partiella och primärt generaliserade anfall utan att ha pro-konvulsiv effekt. Den primära metaboliten är inaktiv. Hos människa har en aktivitet i både partiella och generaliserade epileptiska tillstånd (epileptiform urladdning/fotoparoxysmal respons) bekräftat den breda farmakologiska profilen hos levetiracetam.

#### Klinisk effekt och säkerhet

*Tilläggsbehandling vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, ungdomar, barn och spädbarn från 1 månads ålder med epilepsi.*

Effekten av levetiracetam hos vuxna har visats i tre dubbelblinda, placebokontrollerade studier med dagliga doser på 1000 mg, 2000 mg eller 3000 mg, administrerade som två separata doser, med en behandlingsduration på upp till 18 veckor. I en poolad analys var procentandelen av patienterna som uppnådde en minskning på 50% eller mer från baslinjen av frekvensen av partiella anfall per vecka vid en stadigvarande dos (12/14 veckor) 27,7%, 31,6% respektive 41,3% av patienterna som behandlades med 1000, 2000 respektive 3000 mg levetiracetam och 12,6% av patienterna i placebogruppen.

#### Pediatrik population

Hos pediatrika patienter (4 till 16 år) fastställdes effekten av levetiracetam i en dubbelblind, placebokontrollerad 14-veckors studie som inkluderade 198 patienter. I studien erhöll patienterna en fast dos av levetiracetam, 60 mg/kg/dag, (administrerad som två doser per dag). 44,6% av patienterna som behandlades med levetiracetam och 19,6% av patienterna i placebogruppen fick en minskning av frekvensen av partiella anfall per vecka med 50% eller mer från baslinjen. Vid fortsatt långtidsbehandling var 11,4% av patienterna anfallsfria under minst 6 månader och 7,2% var anfallsfria under minst 1 år.

Hos pediatrika patienter (1 månad till yngre än 4 år) fastställdes effekten av levetiracetam i en dubbelblind, placebokontrollerad studie som inkluderade 116 patienter och med en behandlingsvarighet om 5 dagar. I denna studie erhöll patienterna 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg eller 50 mg/kg som dagliga doser av oral lösning baserat på deras ålderstitrerings-schema. En dos om 20 mg/kg/dag som titrerades till 40 mg/kg/dag för spädbarn från 1 månad till yngre än 6 månader och en dos om 25 mg/kg/dag som titrerades till 50 mg/kg/dag för spädbarn och barn från 6 månader till yngre än 4 år användes i denna studie. Den totala dagliga dosen delades upp på 2 administreringar per dag.

Det primära effektmåttet var responsfrekvensen (andelen patienter i % med  $\geq 50\%$  minskning från baslinjen i genomsnittlig frekvens av dagliga partiella anfall) utvärderad av en blindad central läsare genom användning av en 48-timmars EEG-video. Effektanalysen bestod av 109 patienter som hade minst 24 timmars EEG-video både vid baslinjen och i utvärderingsperioderna. 43,6% av patienterna behandlade med levetiracetam och 19,6% av patienterna i placebogruppen ansågs svara på behandlingen. Resultaten är samstämmiga mellan åldersgrupperna. Under fortsatt långtidsbehandling var 8,6% av patienterna anfallsfria i minst 6 månader och 7,8% i minst ett år. 35 spädbarn yngre än 1 år med partiella anfall har exponerats i placebokontrollerade kliniska studier varav endast 13 var  $< 6$  månader.

#### *Monoterapi vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos patienter från 16 år med nydiagnostiserad epilepsi.*

Effekt av levetiracetam som monoterapi har visats i en dubbelblind, parallellgrupps-, ”non-inferiority”-, jämförande studie med en depotberedning av karbamazepin hos 576 patienter som var 16 år eller äldre och som hade nydiagnostiserad epilepsi. Patienterna hade uppvisat oprovokerade partiella anfall eller enbart generaliserade tonisk-kloniska anfall. Patienterna randomiserades till en depotberedning av karbamazepin 400-1200 mg/dag eller levetiracetam 1000-3000 mg/dag och behandlingsperioden var upp till 121 veckor beroende på behandlingssvaret.

Sex månaders anfallsfrihet uppnåddes hos 73,0% av patienterna som behandlades med levetiracetam och hos 72,8% av patienterna som behandlades med en depotberedning av karbamazepin; den justerade absoluta skillnaden mellan behandlingarna var 0,2% (95% konfidensintervall: -7.8 8.2). Mer än hälften av patienterna förblev anfallsfria i 12 månader (56,6% och 58,5% för patienter behandlade med levetiracetam respektive en depotberedning av karbamazepin).

I en studie som avspeglar klinisk praxis visades att annan samtidig antiepileptisk behandling kunde sättas ut för ett begränsat antal patienter som svarat på tilläggsbehandling med levetiracetam (36 av 69 vuxna patienter).

#### *Tilläggsbehandling vid myokloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med juvenil myoklonisk epilepsi.*

Effekten av levetiracetam fastställdes i en dubbelblind, placebokontrollerad 16 veckors studie hos patienter 12 år eller äldre med idiopatisk generaliserad epilepsi med myokloniska anfall i olika syndrom. Majoriteten av patienterna hade juvenil myoklonisk epilepsi.

I denna studie var dosen levetiracetam 3000 mg/dag, administrerad som två separata doser.

58,3% av patienterna som behandlades med levetiracetam och 23,3% av patienterna i placebogrupperna fick en minskning av antalet dagar med myokloniska anfall per vecka på minst 50%. Vid fortsatt långtidsbehandling var 28,6% av patienterna fria från myokloniska anfall under minst 6 månader och 21,0% var fria från myokloniska anfall under minst 1 år.

*Tilläggsbehandling vid primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med idiopatisk generaliserad epilepsi.*

Effekten av levetiracetam fastställdes i en 24-veckors dubbelblind, placebokontrollerad studie som inkluderade vuxna, ungdomar och ett begränsat antal barn med idiopatisk generaliserad epilepsi med primärt generaliserade tonisk-kloniska (PGTC) anfall i olika syndrom (juvenil myoklonisk epilepsi, juvenil absensepilepsi, absensepilepsi hos barn eller epilepsi med grand mal-anfall vid uppvaknandet). I denna studie var doserna av levetiracetam 3000 mg/dag för vuxna och ungdomar respektive 60 mg/kg/dag för barn, administrerade som två separata doser.

72,2% av patienterna som behandlades med levetiracetam och 45,2% av patienterna i placebogrupperna fick en minskning av frekvensen av PGTC-anfall per vecka på 50% eller mer. Vid fortsatt långtidsbehandling var 47,4% av patienterna fria från tonisk-kloniska anfall under minst 6 månader och 31,5% var fria från tonisk-kloniska anfall under minst 1 år.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Levetiracetam är en lättlöslig och permeabel förening. Den farmakokinetiska profilen är linjär med låg intra- och inter-individuell variabilitet. Clearance ändras inte efter upprepad administrering. Det finns inga tecken på någon relevant köns-, ras- eller dygnsvariabilitet. Den farmakokinetiska profilen är jämförbar mellan friska frivilliga försökspersoner och patienter med epilepsi.

På grund av dess totala och linjära absorption kan plasmanivåer förutsägas från den orala dosen av levetiracetam uttryckt som mg/kg kroppsvikt. Därför behövs inte monitorering av plasmanivåer av levetiracetam.

En signifikant korrelation mellan saliv- och plasmakoncentrationer har visats hos vuxna och barn (kvoten av saliv-/plasmakoncentrationer sträckte sig från 1 till 1,7 för formuleringen orala tabletter och 4 timmar efter dosering för formuleringen oral lösning).

### Vuxna och ungdomar

#### Absorption

Levetiracetam absorberas snabbt efter peroral administrering. Peroral absolut biotillgänglighet är nära 100%.

Maximal plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) nås 1,3 timmar efter intag. Steady-state nås efter två dagar vid administrering 2 gånger per dag.

Maximal koncentration ( $C_{max}$ ) är vanligtvis 31 och 43 µg/ml efter 1000 mg som engångsdos resp. 1000 mg två gånger per dag.

Absorptionsgraden är oberoende av dos och ändras inte av föda.

#### Distribution

Det finns inga data beträffande vävnadsdistribution hos människa.

Varken levetiracetam eller dess primära metabolit är signifikant bundet till plasmaproteiner (<10%).

Levetiracetams distributionsvolym är ca. 0,5 till 0,7 l/kg, ett värde som ligger nära den totala kroppsvattenvolymen.

## Metabolism

Levetiracetam metaboliseras i låg omfattning hos människor. Den huvudsakliga metabola vägen (24% av dosen) är en enzymatisk hydrolys av acetamid-gruppen. Produktionen av den primära metaboliten, ucb L057, stöds inte av lever cytokrom P<sub>450</sub> isoformer. Hydrolys av acetamid-gruppen var mätbar i ett stort antal vävnader inklusive blodceller. Metaboliten ucb L057 är farmakologiskt inaktiv.

Två mindre metaboliter identifierades också. En erhöles genom hydroxylering av pyrrolidonringen (1,6% av dosen) och den andra genom öppnandet av pyrrolidonringen (0,9% av dosen). Andra oidentifierade komponenter stod för endast 0,6% av dosen.

Ingen omvandling mellan enantiomerer påvisades *in vivo* för levetiracetam eller dess primära metabolit.

*In vitro* har levetiracetam och dess primära metabolit visat att de inte hämmar de viktigaste humana cytokrom P<sub>450</sub> isoformerna i lever (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 1A2), glukoronyl transferas (UGT1A1 och UGT1A6) och epoxidhydroxylas aktiviteter. Vidare påverkar levetiracetam inte *in vitro* glukuronidering av valproatsyra.

I odlade humana hepatocyter hade levetiracetam liten eller ingen effekt på CYP1A2, SULT1E1 eller UGT1A1. Levetiracetam orsakade mild induktion av CYP2B6 och CYP3A4. Data *in vitro* och interaktionsdata *in vivo* för orala preventivmedel, digoxin och warfarin indikerar att ingen signifikant enzyminduktion förväntas *in vivo*. Därför är det inte troligt att Keppra interagerar med andra läkemedel eller *vice versa*.

## Eliminering

Halveringstiden i plasma hos vuxna var 7±1 timmar och varierade varken med dos, administreringsväg eller upprepade dosering. Den genomsnittliga totala kroppseliminationen var 0,96 ml/min/kg.

Den huvudsakliga utsöndringen var via urin, vilken i genomsnitt stod för 95% av dosen (ca 93% av dosen var utsöndrad inom 48 timmar). Utsöndring via *faeces* stod för endast 0,3% av dosen. Den kumulativa urinutsöndringen av levetiracetam och dess primära metabolit stod för 66% respektive 24% av dosen under de första 48 timmarna.

Renal utsöndring av levetiracetam och ucb L057 är 0,6 respektive 4,2 ml/min/kg vilket tyder på att levetiracetam utsöndras genom glomerulär filtration med efterföljande tubulär reabsorption och att den primära metaboliten också utsöndras genom aktiv tubulär sekretion tillsammans med glomerulär filtration. Levetiracetams eliminering är korrelerad till kreatininclearance.

## Äldre

Hos äldre ökas halveringstiden med ca 40% (10 till 11 timmar). Detta relateras till försämrade njurfunktion hos denna grupp (se avsnitt 4.2).

## Nedsatt njurfunktion

Apparent clearance av både levetiracetam och dess primära metabolit är korrelerad till kreatininclearance. Därför rekommenderas justering av den dagliga dosen av Keppra med hänsyn till kreatininclearance hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2)

Hos anuriska vuxna patienter med njursjukdom i slutstadiet var halveringstiden ca 25 timmar under perioder mellan dialys respektive 3,1 timmar under dialys. Den fraktionella elimineringen av levetiracetam var 51% under en typisk 4-timmars dialys.

## Nedsatt leverfunktion

Hos personer med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion förekom ingen relevant ändring av clearance av levetiracetam. Hos de flesta försökspersonerna med kraftigt nedsatt leverfunktion reducerades

clearance av levetiracetam med mer än 50% beroende på en samtidigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

### Pediatriisk population

#### *Barn (4 till 12 år)*

Efter administrering av en oral engångsdos (20 mg/kg) till barn med epilepsi (6 till 12 år) var levetiracetams halveringstid 6 timmar. Apparent viktjusterad clearance var ca 30% högre än hos vuxna med epilepsi.

Levetiracetam absorberades snabbt efter upprepad administrering av oral dos (20 till 60 mg/kg/dag) till barn med epilepsi (4 till 12 år). Maximal plasmakoncentration observerades 0,5 till 1,0 timme efter dosering. Linjära och dosproportionella öknings observerades för maximala plasmakoncentrationer och area under kurvan. Halveringstiden för eliminering var cirka 5 timmar. Skenbart kroppsclearance var 1,1 ml/min/kg.

#### *Spädbarn och barn (1 månad till 4 år)*

Efter administrering av singeldos (20 mg/kg) av en 100 mg/ml oral lösning till barn med epilepsi (1 månad till 4 år) absorberades levetiracetam snabbt och maximala plasmakoncentrationer observerades cirka 1 timme efter dosering. De farmakokinetiska resultaten indikerade att halveringstiden var kortare (5,3 timmar) än för vuxna (7,2 timmar) och skenbart clearance var snabbare (1,5 ml/min/kg) än för vuxna (0,96 ml/min/kg).

I den populationsfarmakokinetiska analysen som utfördes på patienter från 1 månad till 16 år visades signifikant korrelation mellan kroppsvikt och skenbart clearance (clearance ökade med ökning i kroppsvikt) respektive skenbar distributionsvolym. Båda parametrarna påverkades också av ålder. Denna effekt var uttalad för de yngre spädbarnen, och minskade med ökande ålder, för att bli försumbar runt 4-årsåldern.

I båda populationsfarmakokinetiska analyserna visades en c:a 20%-ig ökning av skenbart clearance för levetiracetam när det administrerades samtidigt med ett enzyminducerande läkemedel mot epilepsi.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Ickekliniska data visade ingen speciell risk för människor baserat på gängse studier av farmakologisk säkerhet, genotoxicitet och carcinogen potential.

Biverkningar som inte observerats i kliniska studier men som observerats hos råttor och i mindre utsträckning hos mus vid exponeringsnivåer liknande humana exponeringsnivåer och med möjlig relevans för klinisk användning var leverförändringar, som indikerar en adapterande respons såsom ökad vikt och centrilobular hypertrofi, fettinfiltration och ökade leverenzymer i plasma.

Inga oönskade effekter på fertiliteten observerades hos han- eller honrättor vid doser upp till 1800 mg/kg/dag (6 gånger den maximala rekommenderade humana dosen [MRHD] på basis av mg/m<sup>2</sup> eller exponering) hos föräldrar eller F1-generationen.

Två utvecklingsstudier på embryo/foster (embryo-foetal development [EFD] studies) utfördes på rättor vid 400, 1200 och 3600 mg/kg/dag. Vid 3600 mg/kg/dag visades i endast den ena av de 2 EFD-studierna en liten minskning i fostervikt som förknippades med en marginell ökning i skelettvariation/mindre anomalier. Ingen effekt sågs på embryodödighet och ingen ökning i incidensen av missbildningar. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) var 3600 mg/kg/dag för dräktiga honrättor (12 gånger MRHD på mg/m<sup>2</sup>-basis) och 1200 mg/kg/dag för foster.

Fyra utvecklingsstudier på embryo/foster utfördes på kaniner med doser om 200, 600, 800, 1200 och 1800 mg/kg/dag. Dosnivån 1800 mg/kg/dag medförde en markant maternell toxicitet och en minskning i fostervikt förknippad med en ökning i incidensen av foster med kardiovaskulära

anomalier/skelettanomalier. NOAEL var <200 mg/kg/dag för mödrarna och 200 mg/kg/dag för fostren (likvärdigt med MRHD på mg/m<sup>2</sup>-basis).

En peri-och postnatal utvecklingsstudie utfördes på råttor med levetiracetamdoser om 70, 350 och 1800 mg/kg/dag. NOAEL var ≥1800 mg/kg/dag för F0-honorna och för överlevnad, tillväxt och utveckling av F1-avkomman fram till avvänjning (6 gånger MRHD på mg/m<sup>2</sup>-basis).

Studier på neonatala och juvenila råttor och hundar visade att det inte fanns några negativa effekter i någon av standardmätningarna för utveckling och mognad vid doser upp till 1800 mg/kg/dag (6-17 gånger MRHD på mg/m<sup>2</sup>-basis).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna:

Kroskarmellosnatrium

Makrogol 6000

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Magnesiumstearat

#### Filmdragering:

Polyvinylalkohol delvis hydrolyserad

Titandioxid (E171)

Makrogol 3350

Talk

Para-orange (E110)

Röd järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Aluminium/PVC blister placerade i en pappkartong innehållande 20, 30, 50, 60, 80, 100 filmdragerade tabletter och multipelförpackning innehållande 200 (2 förpackningar med 100) filmdragerade tabletter.

Perforerat endosblister i aluminium/PVC, placerat i en pappkartong innehållande 100 x 1 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 29 september 2000  
Datum för den senaste förnyelsen: 20 augusti 2015

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<https://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Keppra 1000 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 1000 mg levetiracetam.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Vita, 19 mm avlånga, med skåra samt med "ucb" och "1000" ingraverat på ena sidan.

Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Keppra är indicerat som monoterapi vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna och ungdomar från 16 år med nydiagnostiserad epilepsi.

Keppra är indicerat som tilläggsbehandling

- vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, ungdomar, barn och spädbarn från en månads ålder med epilepsi.
- vid myokloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med juvenil myoklonisk epilepsi.
- vid primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med idiopatisk generaliserad epilepsi.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

##### *Partiella anfall*

Den rekommenderade dosen för monoterapi (från 16 år) och tilläggsbehandling är densamma och i enlighet med vad som anges nedan.

##### *Samtliga indikationer*

*Vuxna ( $\geq 18$  år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger 50 kg eller mer*

Den initiala terapeutiska dosen är 500 mg två gånger dagligen. Denna dos kan sättas från första behandlingsdagen. En lägre initial dos om 250 mg två gånger dagligen kan emellertid ges baserat på läkarens bedömning av behovet av att minska anfall kontra potentiella biverkningar. Denna dos kan ökas till 500 mg två gånger dagligen efter två veckor.

Den dagliga dosen kan ökas upp till 1500 mg två gånger dagligen beroende på klinisk respons och tolerabilitet. Dosjustering kan ske med ökning och minskning om 250 mg eller 500 mg två gånger dagligen varannan till var fjärde vecka.

*Ungdomar (12 till 17 år) som väger mindre än 50 kg och barn från 1 månads ålder*

Läkaren bör förskriva den bäst lämpade läkemedelsformen, förpackningsstorleken och styrkan utifrån vikt, ålder och dos. Se avsnittet *Pediatrisk population* för dosjusteringar utifrån vikt.

### Avslutande av behandling

Om levetiracetam-behandlingen måste avbrytas rekommenderas en gradvis utsättning (t ex till vuxna och ungdomar som väger mer än 50 kg: en dosminskning med 500 mg två gånger dagligen varannan till var fjärde vecka; till spädbarn äldre än 6 månader, barn och ungdomar som väger mindre än 50 kg: dosminskningar bör inte överstiga 10 mg/kg två gånger dagligen varannan vecka; till spädbarn (yngre än 6 månader): dosminskningar bör inte överstiga 7 mg/kg två gånger dagligen varannan vecka).

### Särskilda patientgrupper

#### *Äldre (65 år och äldre)*

Dosjustering rekommenderas till äldre patienter med nedsatt njurfunktion (se "Nedsatt njurfunktion" nedan).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Den dagliga dosen måste justeras individuellt med hänsyn till njurfunktion.

För vuxna patienter, se tabellen nedan och justera dosen enligt denna. För att använda denna doseringstabell måste patientens kreatininclearance ( $CL_{cr}$ ) ml/min uppskattas.  $CL_{cr}$  ml/min kan värderas genom bestämning av serumkreatinin (mg/dl), för vuxna och ungdomar som väger 50 kg eller mer, genom att använda följande formel:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{ålder (år)}] \times \text{vikt (kg)}}{72 \times \text{serumkreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ för kvinnor})$$

Därefter justeras  $CL_{cr}$  för kroppens yta (BSA; body surface area) enligt följande:

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

#### Dosjustering för vuxna och ungdomar som väger mer än 50 kg med nedsatt njurfunktion:

| Grupp                                                                      | Kreatininclearance<br>(ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | Dos och frekvens                                |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Normal                                                                     | ≥ 80                                                | 500 till 1500 mg två gånger per dag             |
| Lätt                                                                       | 50-79                                               | 500 till 1000 mg två gånger per dag             |
| Måttlig                                                                    | 30-49                                               | 250 till 750 mg två gånger per dag              |
| Svår                                                                       | < 30                                                | 250 till 500 mg två gånger per dag              |
| Patienter med njursjukdom i slutstadiet som genomgår dialys <sup>(1)</sup> | -                                                   | 500 till 1000 mg en gång per dag <sup>(2)</sup> |

<sup>(1)</sup> En startdos om 750 mg rekommenderas första behandlingsdagen med levetiracetam.

<sup>(2)</sup> Efter dialys rekommenderas en tilläggsdos om 250 till 500 mg.

För barn med nedsatt njurfunktion måste levetiracetamdosen justeras efter njurfunktionen eftersom clearance av levetiracetam är beroende av njurfunktionen. Denna rekommendation är baserad på en studie på vuxna patienter med nedsatt njurfunktion.

$CL_{cr}$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kan värderas genom bestämning av serumkreatinin (mg/dl), för yngre ungdomar, barn och spädbarn, genom att använda följande formel (Schwartz formel):

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

$k_s=0,45$  hos fullgångna spädbarn och upp till 1 år;  $k_s=0,55$  hos barn yngre än 13 år och ungdomar (flickor);  $k_s=0,7$  hos ungdomar (pojkar).

**Dosjustering för spädbarn, barn och ungdomar som väger mindre än 50 kg med nedsatt njurfunktion:**

| Grupp                                                       | Kreatinin-clearance<br>(ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) | Dos och frekvens <sup>(1)</sup>                                           |                                                                            |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
|                                                             |                                                     | Spädbarn 1 månad till yngre än 6 månader                                  | Spädbarn 6 till 23 månader, barn och ungdomar som väger mindre än 50 kg    |
| Normal                                                      | ≥ 80                                                | 7 till 21 mg/kg (0,07 till 0,21 ml/kg) två gånger per dag                 | 10 till 30 mg/kg (0,10 till 0,30 ml/kg) två gånger per dag                 |
| Lätt                                                        | 50-79                                               | 7 till 14 mg/kg (0,07 till 0,14 ml/kg) två gånger per dag                 | 10 till 20 mg/kg (0,10 till 0,20 ml/kg) två gånger per dag                 |
| Måttlig                                                     | 30-49                                               | 3,5 till 10,5 mg/kg (0,035 till 0,105 ml/kg) två gånger per dag           | 5 till 15 mg/kg (0,05 till 0,15 ml/kg) två gånger per dag                  |
| Svår                                                        | < 30                                                | 3,5 till 7 mg/kg (0,035 till 0,07 ml/kg) två gånger per dag               | 5 till 10 mg/kg (0,05 till 0,10 ml/kg) två gånger per dag                  |
| Patienter med njursjukdom i slutstadiet som genomgår dialys | --                                                  | 7 till 14 mg/kg (0,07 till 0,14 ml/kg) en gång per dag <sup>(2) (4)</sup> | 10 till 20 mg/kg (0,10 till 0,20 ml/kg) en gång per dag <sup>(3) (5)</sup> |

<sup>(1)</sup> Keppra oral lösning bör användas för doser under 250 mg, när doseringsrekommendationen inte kan uppnås genom att ta flera tabletter á 250 mg och till patienter som inte kan svälja tabletter.

<sup>(2)</sup> 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) som initialdos rekommenderas på behandlingens första dag med levetiracetam.

<sup>(3)</sup> 15 mg/kg (0,15 ml/kg) som initialdos rekommenderas på behandlingens första dag med levetiracetam.

<sup>(4)</sup> Efter dialys rekommenderas en tilläggsdos om 3,5 till 7 mg/kg (0,035 till 0,07 ml/kg).

<sup>(5)</sup> Efter dialys rekommenderas en tilläggsdos om 5 till 10 mg/kg (0,05 till 0,10 ml/kg).

### *Nedsatt leverfunktion*

Det behövs ingen dosjustering hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion kan kreatininclearance ge en underskattning av njurinsufficiensen. Därför rekommenderas en 50%:ig reduktion av den dagliga dosen när kreatininclearance är <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Pediatrisk population

Läkaren bör förskriva den bäst lämpade läkemedelsformen, förpackningsstorleken och styrkan utifrån ålder, vikt och dos.

Tabletterna är inte anpassade för användning till spädbarn och barn under 6 år. Keppra oral lösning är den beredningsform som bör användas till denna population. Dessutom är tillgängliga tablettstyrkor inte lämpliga som initialbehandling hos barn som väger mindre än 25 kg, till patienter som inte kan svälja tabletter eller för administrering av doser under 250 mg. I alla dessa fall bör Keppra oral lösning användas.

### *Monoterapi*

Säkerhet och effekt med Keppra som monoterapi har inte säkerställts för barn och ungdomar under 16 år.

Data saknas.

*Ungdomar (16 och 17 år) som väger 50 kg eller mer med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering och nydiagnostiserad epilepsi*

Se ovanstående avsnitt om *Vuxna (≥18 år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger 50 kg eller mer.*

*Tilläggsterapi för spädbarn från 6 till 23 månader, barn (2 till 11 år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger mindre än 50 kg*

Keppra oral lösning är den beredningsform som bör användas till spädbarn och barn under 6 år.

För barn 6 år och äldre bör Keppra oral lösning användas för doser under 250 mg, när doseringsrekommendationen inte kan uppnås genom att ta flera tabletter á 250 mg och till patienter som inte kan svälja tabletter.

Lägsta effektiva dos ska användas för samtliga indikationer. Startdosen för barn och ungdomar som väger 25 kg bör vara 250 mg två gånger dagligen med en maximal dos på 750 mg två gånger dagligen.

Dosen för barn som väger 50 kg eller mer är densamma som för vuxna för samtliga indikationer. Se ovanstående avsnitt om *Vuxna ( $\geq 18$  år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger 50 kg eller mer* beträffande samtliga indikationer.

*Tilläggsbehandling för spädbarn från 1 månads ålder till mindre än 6 månaders ålder*

Den orala lösningen är den beredningsform som ska användas till spädbarn.

#### Administreringssätt

De filmdragerade tabletterna måste intas peroralt och sväljas med tillräcklig mängd vätska och kan tas med eller utan föda. Efter oral administrering kan levetiracetam ge en bitter smak. Den dagliga dosen delas upp på två lika stora doser.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller andra pyrrolidonderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Nedsatt njurfunktion

Administrering av levetiracetam till patienter med nedsatt njurfunktion kan kräva dosjustering. Hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion rekommenderas utredning av njurfunktionen före fastställande av dosen (se avsnitt 4.2).

#### Akut njurskada

Användning av levetiracetam har i mycket sällsynta fall associerats med akut njurskada, med debut efter några dagar till flera månader.

#### Cytopenier

Sällsynta fall av cytopenier (neutropeni, agranulocytos, leukopeni, trombocytopeni och pancytopeni) har förekommit i samband med administrering av levetiracetam, vanligtvis i början av behandlingen. Fullständig blodstatus rekommenderas hos patienter som upplever betydande svaghet, pyrexia, återkommande infektioner eller koagulationsrubbningar (se avsnitt 4.8).

#### Självmod

Självmod, självmordsförsök, suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlats med antiepileptika (inklusive levetiracetam). En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd.

Därför ska patienter övervakas för tecken på depression och/eller suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådask till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på depression och/eller suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

#### Onormalt och aggressivt uppförande

Levetiracetam kan orsaka psykotiska symtom och avvikande beteende, inklusive irritabilitet och aggressivitet. Patienter som behandlas med levetiracetam ska övervakas med avseende på utveckling av psykiatriska tecken som tyder på betydande förändringar av sinnesstämning och/eller personlighet.

Om sådana beteenden observeras ska anpassning av behandlingen eller en gradvis utsättning av behandlingen övervägas. Om man överväger utsättning, se avsnitt 4.2.

#### Försämring av anfall

Liksom med andra typer av antiepileptika kan levetiracetam i sällsynta fall förvärra anfallsfrekvensen eller anfallens allvarlighetsgrad. Denna paradoxala effekt har oftast rapporterats inom den första månaden efter initiering av levetiracetam eller ökning av dosen. Effekten har varit reversibel vid utsättande av läkemedlet eller minskning av dosen. Patienten ska uppmanas att omedelbart kontakta sin läkare i händelse av förvärrad epilepsi.

Brist på effekt eller försämring av anfall har till exempel rapporterats hos patienter med epilepsi förknippad med mutationer på spänningsstyrda natriumkanalers alfa-8-subenhet (SCN8A).

#### Förlängt QT-intervall på EKG

Förlängt QT-intervall har i sällsynta fall observerats på EKG under övervakningen efter godkännandet för försäljning. Levetiracetam ska användas med försiktighet hos patienter med QTc-intervallförlängning hos patienter som får samtidig behandling med läkemedel som påverkar QTc-intervall eller hos patienter med relevant befintlig hjärtsjukdom eller elektrolytstörningar.

#### Pediatrik population

Keppra tabletter är inte anpassade för behandling av spädbarn och barn yngre än 6 år.

Tillgängliga data på barn tyder inte på någon påverkan på tillväxt och pubertet. Långtidseffekter på inlärning, intelligens, tillväxt, endokrina funktioner, pubertet och förmåga att få barn är fortfarande okända hos barn.

#### Innehåll av natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Antiepileptika

Data från kliniska studier före marknadsföring genomförda på vuxna indikerar att levetiracetam inte påverkar andra antiepileptikas serumkoncentrationer (fenytoin, karbamazepin, valproatsyra, fenobarbital, lamotrigin, gabapentin och primidon) och att dessa antiepileptika inte påverkar levetiracetams farmakokinetik.

Liksom hos vuxna finns inga belägg för kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner hos pediatrika patienter som fått upp till 60 mg/kg/dag av levetiracetam.

En retrospektiv utvärdering av farmakokinetiska interaktioner hos barn och ungdomar med epilepsi (4 till 17 år) bekräftade att tilläggsbehandling med oralt administrerad levetiracetam inte påverkade serumkoncentrationer vid steady state av samtidigt administrerad karbamazepin och valproat. Data tydde dock på ett 20% högre clearance av levetiracetam hos barn som tar enzyminducerande antiepileptiska läkemedel. Dosjusteringar krävs inte.

#### Probenecid

Probenecid (500 mg fyra gånger dagligen), ett ämne som blockerar njurarnas tubulära sekretion, har visats hämma renal utsöndring av den primära metaboliten men inte av levetiracetam. Koncentrationen av denna metabolit förblir emellertid låg.

#### Metotrexat

Samtidig administrering av levetiracetam och metotrexat har rapporterats minska clearance för metotrexat, vilket resulterar i högre/förlängd blodkoncentration av metotrexat till potentiellt toxiska nivåer. Nivåerna av metotrexat och levetiracetam i blod bör övervakas noga hos patienter som behandlas samtidigt med de två läkemedlen.

#### Perorala preventivmedel och andra farmakokinetiska interaktioner

Levetiracetam 1000 mg dagligen påverkade inte farmakokinetiken hos perorala preventivmedel (etinyl-estradiol och levonorgestrel); endokrina parametrar (luteiniseringshormon och progesteron) ändrades inte. Levetiracetam 2000 mg dagligen påverkade inte farmakokinetiken hos digoxin och warfarin; protrombintiden ändrades inte. Samtidig administrering med digoxin, perorala preventivmedel och warfarin påverkade inte levetiracetams farmakokinetik.

#### Laxermedel

Det har förekommit enstaka rapporter om minskad effekt av levetiracetam när det osmotiska laxermedlet makrogol har administrerats samtidigt med oralt levetiracetam. Makrogol bör därför inte tas oralt inom en timme före och en timme efter intag av levetiracetam.

#### Föda och alkohol

Levetiracetams absorptionsgrad ändrades inte av föda, men absorptionshastigheten minskade något. Det finns inga data rörande interaktion mellan levetiracetam och alkohol.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder bör få råd från en specialist. Behandling med levetiracetam bör omprövas när en kvinna planerar att bli gravid. Som med alla antiepileptika ska plötslig utsättning av levetiracetam undvikas, eftersom detta kan leda till anfall med allvarliga följder för både kvinnan och det ofödda barnet. Monoterapi är om möjligt alltid att föredra eftersom behandling med flera antiepileptika kan vara förenad med en större risk för medfödda missbildningar än monoterapi, beroende på vilka antiepileptika som används.

#### Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor, som exponerats för levetiracetam som monoterapi (över 1 800, där exponeringen skedde under den 1:a trimestern hos över 1 500 av dem), har dokumenterats efter marknadsgodkännandet och tyder inte på någon ökning av risken för allvarliga medfödda missbildningar. Det finns begränsad evidens tillgänglig för den neurologiska utvecklingen hos barn som exponerats för levetiracetam monoterapi *in utero*. Data från två observationella populationsbaserade registerstudier som genomförts i stort sett i samma dataset från de nordiska länderna och som omfattade mer än 1000 barn födda av kvinnor med epilepsi som prenatalt exponerats för levetiracetam monoterapi tyder inte på någon ökad risk för autismspektrumtillstånd eller intellektuell funktionsnedsättning jämfört med barn födda av kvinnor med epilepsi som inte exponerats för ett antiepileptiskt läkemedel *in utero*. Den genomsnittliga uppföljningstiden för barn i levetiracetamgruppen var kortare än för gruppen av barn som inte exponerats för något antiepileptiskt läkemedel (t.ex. 4,4 år jämfört med 6,8 år i en av studierna).

Levetiracetam kan användas under graviditet om det efter noggrant övervägande anses vara kliniskt nödvändigt. I sådana fall rekommenderas den lägsta effektiva dosen.

Fysiologiska förändringar under graviditet kan påverka levetiracetam-koncentrationen. Minskad levetiracetam-koncentration i plasma har observerats under graviditet. Denna minskning är mer uttalad under tredje trimestern (upp till 60% av utgångsvärdet före graviditet). Lämplig klinisk behandling ska säkerställas för gravida kvinnor som behandlas med levetiracetam.

#### Amning

Levetiracetam utsöndras i human bröstmjolk. Därför rekommenderas inte amning.

Om levetiracetam-behandling är nödvändig under amning, ska nytta/risken med behandling dock vägas mot vikten av amning.

#### Fertilitet

I djurstudier upptäcktes ingen effekt på fertilitet (se avsnitt 5.3). Inga kliniska data finns, eventuell risk för människa är okänd.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Levetiracetam har liten eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Då känsligheten kan variera mellan individer, kan vissa patienter uppleva somnolens eller andra symtom relaterade till centrala nervsystemet, särskilt i början av behandlingen eller efter dosökning. Därför rekommenderas försiktighet hos dessa patienter vid aktiviteter som kräver skärpt uppmärksamhet, t ex framförande av fordon eller handhavande av maskinell utrustning. Patienter rekommenderas att inte framföra fordon eller använda maskiner tills det är fastställt att deras förmåga att utföra sådana aktiviteter inte påverkas.

#### 4.8 Biverkningar

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De oftast rapporterade biverkningarna var nasofaryngit, somnolens, huvudvärk, utmattning och yrsel. Säkerhetsprofilen nedan baseras på den sammanlagda säkerhetsanalysen av placebokontrollerade kliniska studier avseende alla indikationer, med totalt 3416 patienter behandlade med levetiracetam. Dessa data är kompletterade med användning av levetiracetam i öppna fortsättningsstudier samt med erfarenhet efter marknadsföring. Levetiracetams säkerhetsprofil är i allmänhet densamma i alla åldersgrupper (vuxna och pediatrika patienter) och för alla godkända epilepsi-indikationer.

##### Lista över biverkningar

Biverkningar som rapporterats från kliniska studier (vuxna, ungdomar, barn och spädbarn >1 månad) och efter marknadsföring listas i följande tabell efter organklass och frekvens. Biverkningarna presenteras i fallande allvarlighetsgrad och deras frekvens är definierad på följande sätt: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); och mycket sällsynta ( $< 1/10\,000$ ).

| <u>MedDRA<br/>organklass</u>             | <u>Frekvens</u>           |                |                              |                                                                                                                                                                              |                             |
|------------------------------------------|---------------------------|----------------|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
|                                          | <u>Mycket<br/>vanliga</u> | <u>Vanliga</u> | <u>Mindre vanliga</u>        | <u>Sällsynta</u>                                                                                                                                                             | <u>Mycket<br/>sällsynta</u> |
| <u>Infektioner och<br/>infestationer</u> | Nasofaryngit              |                |                              | Infektion                                                                                                                                                                    |                             |
| <u>Blodet och<br/>lymfsystemet</u>       |                           |                | Trombocytopeni,<br>leukopeni | Pancytopeni,<br>neutropeni,<br>agranulocytos                                                                                                                                 |                             |
| <u>Immunsystemet</u>                     |                           |                |                              | Läkemedelsutl<br>östa utslag<br>med eosinofili<br>och<br>systemiska<br>symtom<br>(DRESS) <sup>(1)</sup> ,<br>hypersensitivit<br>et (inklusive<br>angioödem<br>och anafylaxi) |                             |
| <u>Metabolism och<br/>nutrition</u>      |                           | Anorexi        | Viktninskning,<br>viktökning | Hyponatremi                                                                                                                                                                  |                             |

| <u>MedDRA<br/>organklass</u>                                                   | <u>Frekvens</u>           |                                                                                                |                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                           |                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
|                                                                                | <u>Mycket<br/>vanliga</u> | <u>Vanliga</u>                                                                                 | <u>Mindre vanliga</u>                                                                                                                                                                                     | <u>Sällsynta</u>                                                                                                                                          | <u>Mycket<br/>sällsynta</u>      |
| <u>Psykiska<br/>störningar</u>                                                 |                           | Depression,<br>fientlighet/<br>aggression,<br>ångest, insomni,<br>nervositet/<br>irritabilitet | Självordsförsök,<br>självordstankar,<br>psykotisk störning,<br>onormalt<br>uppförande,<br>hallucination, ilska,<br>förvirring,<br>panikattack,<br>emotionell labilitet/<br>humörsvängningar,<br>agitation | Självord,<br>personlighets-<br>störningar,<br>onormalt<br>tänkande,<br>delirium                                                                           | Tvångssyndr<br>om <sup>(2)</sup> |
| <u>Centrala och<br/>perifera<br/>nervsystemet</u>                              | Somnolens,<br>huvudvärk   | Konvulsion,<br>balansrubning,<br>yrrel, letargi,<br>tremor                                     | Amnesi,<br>försämring av<br>minnet, onormal<br>koordination/ataxi,<br>parestesi, störning i<br>uppmärksamheten                                                                                            | Koreoatetos,<br>dyskinesi,<br>hyperkinesi,<br>gångrubning,<br>encefalopati,<br>försämring av<br>anfall, malignt<br>neuroleptikasy<br>ndrom <sup>(3)</sup> |                                  |
| <u>Ögon</u>                                                                    |                           |                                                                                                | Diplopi, dimsyn                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                           |                                  |
| <u>Öron och<br/>balansorgan</u>                                                |                           | Vertigo                                                                                        |                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                           |                                  |
| <u>Hjärtat</u>                                                                 |                           |                                                                                                |                                                                                                                                                                                                           | Förlängt<br>QT-intervall<br>på EKG                                                                                                                        |                                  |
| <u>Andningsvägar,<br/>bröstkorg och<br/>mediastinum</u>                        |                           | Hosta                                                                                          |                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                           |                                  |
| <u>Magtarmkanalen</u>                                                          |                           | Buksmärta,<br>diarré, dyspepsi,<br>kräkningar,<br>illamående                                   |                                                                                                                                                                                                           | Pankreatit                                                                                                                                                |                                  |
| <u>Lever och<br/>gallvägar</u>                                                 |                           |                                                                                                | Onormalt<br>leverfunktionstest                                                                                                                                                                            | Leversvikt,<br>hepatit                                                                                                                                    |                                  |
| <u>Hud och subkutan<br/>vävnad</u>                                             |                           | Utslag                                                                                         | Alopece, eksem,<br>klåda                                                                                                                                                                                  | Toxisk<br>epidermal<br>nekrolys,<br>Stevens-<br>Johnsons<br>syndrom,<br>erythema<br>multiforme                                                            |                                  |
| <u>Muskuloskeletala<br/>systemet och<br/>bindväv</u>                           |                           |                                                                                                | Muskelsvaghet,<br>myalgi                                                                                                                                                                                  | Rabdomyolys<br>och förhöjt<br>kreatinfosfoki<br>nas i blodet <sup>(3)</sup>                                                                               |                                  |
| <u>Njurar och<br/>urinvägar</u>                                                |                           |                                                                                                |                                                                                                                                                                                                           | Akut<br>njurskada                                                                                                                                         |                                  |
| <u>Allmänna<br/>symtom och/eller<br/>symtom vid<br/>administreringsstället</u> |                           | Asteni/<br>utmattning                                                                          |                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                           |                                  |
| <u>Skador och<br/>förgiftningar och<br/>behandlings-<br/>komplikationer</u>    |                           |                                                                                                | Skada                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                           |                                  |

<sup>(1)</sup> Se Beskrivning av utvalda biverkningar.

<sup>(2)</sup> Mycket sällsynta fall där tvångssyndrom (OCD) utvecklats hos patienter med underliggande anamnes av OCD eller psykisk störning har observerats vid övervakning efter godkännande för försäljning.

<sup>(3)</sup> Prevalensen är signifikant högre hos japanska patienter jämfört med hos icke-japanska patienter.

## Beskrivning av utvalda biverkningar

### *Överkänslighetsreaktioner som påverkar flera organ*

Överkänslighetsreaktioner som påverkar flera organ (även kallade DRESS, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) har rapporterats i sällsynta fall hos patienter som behandlats med levetiracetam. Kliniska manifestationer kan utvecklas 2 till 8 veckor efter påbörjad behandling. Dessa reaktioner varierar i uttryck, men orsakar vanligtvis feber, utslag, ansiktsödem, lymfadenopati, hematologiska avvikelser och kan vara förknippade med påverkan i olika organsystem, främst levern. Vid misstanke om överkänslighetsreaktion i flera organ ska levetiracetam sättas ut.

Risken för anorexi är högre när levetiracetam administreras samtidigt med topiramet.

I flera fall av alopeci sågs återhämtning när Keppra sattes ut.

Benmärghsuppression identifierades i några av fallen av pancytopeni.

Fall med encefalopati inträffade vanligen i början av behandlingen (några dagar till några månader) och var reversibla efter avslutad behandling.

## Pediatrisk population

Hos patienter i åldern 1 månad till yngre än 4 år har totalt 190 patienter behandlats med levetiracetam i placebokontrollerade studier och öppna fortsättningsstudier. Sextio av dessa patienter behandlades med levetiracetam i placebokontrollerade studier. Hos patienter i åldern 4-16 år har totalt 645 patienter behandlats med levetiracetam i placebokontrollerade studier och öppna fortsättningsstudier. 233 av dessa patienter behandlades med levetiracetam i placebokontrollerade studier. I båda dessa åldersgrupper är data kompletterade med erfarenhet av levetiracetamanvändning efter marknadsföringen.

Dessutom exponerades 101 spädbarn yngre än 12 månader i en säkerhetsstudie efter marknadsföringen. Inga nya säkerhetsrisker för levetiracetam identifierades för spädbarn yngre än 12 månader med epilepsi.

Levetiracetams biverkningsprofil är i allmänhet densamma i alla åldersgrupper och för alla godkända epilepsi-indikationer. Resultat av säkerheten hos pediatrika patienter i placebokontrollerade studier överensstämde med levetiracetams säkerhetsprofil hos vuxna utom för beteende- och psykiatriska biverkningar som var vanligare hos barn än hos vuxna. Hos barn och ungdomar i åldern 4-16 år rapporterades kräkning (mycket vanlig, 11,2%), agitation (vanlig, 3,4%), humörsvängningar (vanlig, 2,1%), emotionell labilitet (vanlig, 1,7%), aggression (vanlig, 8,2%), onormalt uppförande (vanlig, 5,6%) och letargi (vanlig, 3,9%) oftare än i andra åldersgrupper eller i den totala säkerhetsprofilen. Hos spädbarn och barn i åldern 1 månad till mindre än 4 år rapporterades irritabilitet (mycket vanlig, 11,7%) och onormal koordination (vanlig, 3,3%) oftare än i andra åldersgrupper eller i den totala säkerhetsprofilen.

I en dubbelblind, placebokontrollerad pediatrik säkerhetsstudie med "non-inferiority"-design har kognitiva och neuropsykologiska effekter av levetiracetam utvärderats hos barn 4-16 år med partiella anfall. Man kom fram till att Keppra inte skilde sig (var "non-inferior") från placebo när det gällde förändring från baslinjen beträffande poäng i Leiter-R Attention och Memory, Memory Screen Composite i per protokoll-populationen. Resultat relaterade till beteende och känslofunktioner tydde på en försämring hos levetiracetam -behandlade patienter avseende aggressiva beteenden mätt på ett standardiserat och systematiskt sätt genom användning av ett validerat verktyg (CBCL – Achenbach Child Behaviour Checklist). Emellertid upplevde patienter som tog levetiracetam i den uppföljande, öppna, långtidsstudien ingen försämring, i genomsnitt, av sina beteenden eller känslofunktioner; specifikt var mätningar av aggressivt beteende inte sämre än utgångsvärdet.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

### **4.9 Överdoser**

#### Symtom

Somnolens, agitation, aggressivitet, medvetandesänkning, andningsdepression och koma observerades vid överdosering med Kepra.

#### Hantering av överdosering

Efter en akut överdosering bör magen tömmas genom magsköljning eller genom induktion av kräkningar. Det finns ingen specifik antidot mot levetiracetam. Behandling av en överdos är symptomatisk och kan inkludera hemodialys. Effektiviteten vid dialysutsöndringen är 60% för levetiracetam och 74% för den primära metaboliten.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: antiepileptika, övriga antiepileptika, ATC kod: N03AX14.

Den aktiva substansen levetiracetam är ett pyrrolidonderivat (S-enantiomer av  $\alpha$ -etyl-2-oxo-1-pyrrolidin acetamid), kemiskt obesläktad till existerande antiepileptiska aktiva substanser.

#### Verkningsmekanism

Verkningsmekanismen för levetiracetam är ännu inte helt klarlagd. *In vitro*- och *in vivo*-experiment tyder på att levetiracetam inte påverkar cellernas basala egenskaper eller normal neurotransmission. *In vitro*-studier visar att levetiracetam påverkar intraneuronala  $\text{Ca}^{2+}$ -nivåer genom partiell hämning av  $\text{Ca}^{2+}$ -strömmar av N-typ och genom att reducera frisläppandet av  $\text{Ca}^{2+}$  från intraneuronala lager. Dessutom upphäver levetiracetam delvis reduktionen av GABA- och glycin-medierade strömmar inducerad av zink och b-karboliner. Vidare har levetiracetam i *in vitro*-studier visats binda till ett specifikt bindningsställe i hjärnvävnad hos gnagare. Detta bindningsställe är det synaptiska vesikelproteinet 2A, som förmodas vara involverat i vesikelfusion och exocytos av neurotransmittorer. Levetiracetam och besläktade analoger visar en rangordning av affinitet för bindning till det synaptiska vesikelproteinet 2A som korrelerar till styrkan av deras anfallsskydd i den audiogena epilepsimodellen hos mus. Detta fynd tyder på att interaktionen mellan levetiracetam och det synaptiska vesikelproteinet 2A verkar bidra till läkemedlets antiepileptiska verkningsmekanism.

#### Farmakodynamiska effekter

Levetiracetam visar anfallsskydd i ett brett urval av djurmodeller av partiella och primärt generaliserade anfall utan att ha pro-konvulsiv effekt. Den primära metaboliten är inaktiv. Hos människa har en aktivitet i både partiella och generaliserade epileptiska tillstånd (epileptiform urladdning/fotoparoxysmal respons) bekräftat den breda farmakologiska profilen hos levetiracetam.

#### Klinisk effekt och säkerhet

*Tilläggsbehandling vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, ungdomar, barn och spädbarn från en månads ålder med epilepsi.*

Effekten av levetiracetam hos vuxna har visats i tre dubbelblinda, placebokontrollerade studier med dagliga doser på 1000 mg, 2000 mg eller 3000 mg, administrerade som två separata doser, med en behandlingsduration på upp till 18 veckor. I en poolad analys var procentandelen av patienterna som uppnådde en minskning på 50% eller mer från baslinjen av frekvensen av partiella anfall per vecka vid en stadigvarande dos (12/14 veckor) 27,7%, 31,6% respektive 41,3% av patienterna som behandlades med 1000, 2000 respektive 3000 mg levetiracetam och 12,6% av patienterna i placebogruppen.

#### Pediatrik population

Hos pediatrika patienter (4 till 16 år) fastställdes effekten av levetiracetam i en dubbelblind, placebokontrollerad 14-veckors studie som inkluderade 198 patienter. I studien erhöll patienterna en fast dos av levetiracetam, 60 mg/kg/dag, (administrerad som två doser per dag). 44,6% av patienterna som behandlades med levetiracetam och 19,6% av patienterna i placebogruppen fick en minskning av frekvensen av partiella anfall per vecka med 50% eller mer från baslinjen. Vid fortsatt långtidsbehandling var 11,4% av patienterna anfallsfria under minst 6 månader och 7,2% var anfallsfria under minst 1 år.

Hos pediatrika patienter (1 månad till yngre än 4 år) fastställdes effekten av levetiracetam i en dubbelblind, placebokontrollerad studie som inkluderade 116 patienter och med en behandlingsvarighet om 5 dagar. I denna studie erhöll patienterna 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg eller 50 mg/kg som dagliga doser av oral lösning baserat på deras ålderstitrerings-schema. En dos om 20 mg/kg/dag som titrerades till 40 mg/kg/dag för spädbarn från 1 månad till yngre än 6 månader och en dos om 25 mg/kg/dag som titrerades till 50 mg/kg/dag för spädbarn och barn från 6 månader till yngre än 4 år användes i denna studie. Den totala dagliga dosen delades upp på 2 administreringar per dag.

Det primära effektmåttet var responsfrekvensen (andelen patienter i % med  $\geq 50\%$  minskning från baslinjen i genomsnittlig frekvens av dagliga partiella anfall) utvärderad av en blindad central läsare genom användning av en 48-timmars EEG-video. Effektanalysen bestod av 109 patienter som hade minst 24 timmars EEG-video både vid baslinjen och i utvärderingsperioderna. 43,6% av patienterna behandlade med levetiracetam och 19,6% av patienterna i placebogruppen ansågs svara på behandlingen. Resultaten är samstämmiga mellan åldersgrupperna. Under fortsatt långtidsbehandling var 8,6% av patienterna anfallsfria i minst 6 månader och 7,8% i minst ett år. 35 spädbarn yngre än 1 år med partiella anfall har exponerats i placebokontrollerade kliniska studier varav endast 13 var <6 månader.

#### *Monoterapi vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos patienter från 16 år med nydiagnostiserad epilepsi.*

Effekt av levetiracetam som monoterapi har visats i en dubbelblind, parallellgrupps-, ”non-inferiority”-, jämförande studie med en depotberedning av karbamazepin hos 576 patienter som var 16 år eller äldre och som hade nydiagnostiserad epilepsi. Patienterna hade uppvisat oprovocerade partiella anfall eller enbart generaliserade tonisk-kloniska anfall. Patienterna randomiserades till en depotberedning av karbamazepin 400-1200 mg/dag eller levetiracetam 1000-3000 mg/dag och behandlingsperioden var upp till 121 veckor beroende på behandlingssvaret.

Sex månaders anfallsfrihet uppnåddes hos 73,0% av patienterna som behandlades med levetiracetam och hos 72,8% av patienterna som behandlades med en depotberedning av karbamazepin; den justerade absoluta skillnaden mellan behandlingarna var 0,2% (95% konfidensintervall: -7.8 8.2). Mer än hälften av patienterna förblev anfallsfria i 12 månader (56,6% och 58,5% för patienter behandlade med levetiracetam respektive en depotberedning av karbamazepin).

I en studie som avspeglar klinisk praxis visades att annan samtidig antiepileptisk behandling kunde sättas ut för ett begränsat antal patienter som svarat på tilläggsbehandling med levetiracetam (36 av 69 vuxna patienter).

#### *Tilläggsbehandling vid myokloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med juvenil myoklonisk epilepsi.*

Effekten av levetiracetam fastställdes i en dubbelblind, placebokontrollerad 16 veckors studie hos patienter 12 år eller äldre med idiopatisk generaliserad epilepsi med myokloniska anfall i olika syndrom. Majoriteten av patienterna hade juvenil myoklonisk epilepsi.

I denna studie var dosen levetiracetam 3000 mg/dag, administrerad som två separata doser.

58,3% av patienterna som behandlades med levetiracetam och 23,3% av patienterna i placebogrupperna fick en minskning av antalet dagar med myokloniska anfall per vecka på minst 50%. Vid fortsatt långtidsbehandling var 28,6% av patienterna fria från myokloniska anfall under minst 6 månader och 21,0% var fria från myokloniska anfall under minst 1 år.

*Tilläggsbehandling vid primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med idiopatisk generaliserad epilepsi.*

Effekten av levetiracetam fastställdes i en 24-veckors dubbelblind, placebokontrollerad studie som inkluderade vuxna, ungdomar och ett begränsat antal barn med idiopatisk generaliserad epilepsi med primärt generaliserade tonisk-kloniska (PGTC) anfall i olika syndrom (juvenil myoklonisk epilepsi, juvenil absensepilepsi, absensepilepsi hos barn eller epilepsi med grand mal-anfall vid uppvaknandet). I denna studie var doserna av levetiracetam 3000 mg/dag för vuxna och ungdomar respektive 60 mg/kg/dag för barn, administrerade som två separata doser.

72,2% av patienterna som behandlades med levetiracetam och 45,2% av patienterna i placebogrupperna fick en minskning av frekvensen av PGTC-anfall per vecka på 50% eller mer. Vid fortsatt långtidsbehandling var 47,4% av patienterna fria från tonisk-kloniska anfall under minst 6 månader och 31,5% var fria från tonisk-kloniska anfall under minst 1 år.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Levetiracetam är en lättlöslig och permeabel förening. Den farmakokinetiska profilen är linjär med låg intra- och inter-individuell variabilitet. Clearance ändras inte efter upprepad administrering. Det finns inga tecken på någon relevant köns-, ras- eller dygnsvariabilitet. Den farmakokinetiska profilen är jämförbar mellan friska frivilliga försökspersoner och patienter med epilepsi.

På grund av dess totala och linjära absorption kan plasmanivåer förutsägas från den orala dosen av levetiracetam uttryckt som mg/kg kroppsvikt. Därför behövs inte monitorering av plasmanivåer av levetiracetam.

En signifikant korrelation mellan saliv- och plasmakoncentrationer har visats hos vuxna och barn (kvoten av saliv-/plasmakoncentrationer sträckte sig från 1 till 1,7 för formuleringen orala tabletter och 4 timmar efter dosering för formuleringen oral lösning).

### Vuxna och ungdomar

#### Absorption

Levetiracetam absorberas snabbt efter peroral administrering. Peroral absolut biotillgänglighet är nära 100%.

Maximal plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) nås 1,3 timmar efter intag. Steady-state nås efter två dagar vid administrering 2 gånger per dag.

Maximal koncentration ( $C_{max}$ ) är vanligtvis 31 och 43 µg/ml efter 1000 mg som engångsdos resp. 1000 mg två gånger per dag.

Absorptionsgraden är oberoende av dos och ändras inte av föda.

#### Distribution

Det finns inga data beträffande vävnadsdistribution hos människa.

Varken levetiracetam eller dess primära metabolit är signifikant bundet till plasmaproteiner (<10%).

Levetiracetams distributionsvolym är ca. 0,5 till 0,7 l/kg, ett värde som ligger nära den totala kroppsvattenvolymen.

## Metabolism

Levetiracetam metaboliseras i låg omfattning hos människor. Den huvudsakliga metabola vägen (24% av dosen) är en enzymatisk hydrolys av acetamid-gruppen. Produktionen av den primära metaboliten, ucb L057, stöds inte av lever cytokrom P<sub>450</sub> isoformer. Hydrolys av acetamid-gruppen var mätbar i ett stort antal vävnader inklusive blodceller. Metaboliten ucb L057 är farmakologiskt inaktiv.

Två mindre metaboliter identifierades också. En erhöles genom hydroxylering av pyrrolidonringen (1,6% av dosen) och den andra genom öppnandet av pyrrolidonringen (0,9% av dosen). Andra oidentifierade komponenter stod för endast 0,6% av dosen.

Ingen omvandling mellan enantiomerer påvisades *in vivo* för levetiracetam eller dess primära metabolit.

*In vitro* har levetiracetam och dess primära metabolit visat att de inte hämmar de viktigaste humana cytokrom P<sub>450</sub> isoformerna i lever (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 1A2), glukoronyl transferas (UGT1A1 och UGT1A6) och epoxidhydroxylas aktiviteter. Vidare påverkar levetiracetam inte *in vitro* glukuronidering av valproatsyra.

I odlade humana hepatocyter hade levetiracetam liten eller ingen effekt på CYP1A2, SULT1E1 eller UGT1A1. Levetiracetam orsakade mild induktion av CYP2B6 och CYP3A4. Data *in vitro* och interaktionsdata *in vivo* för orala preventivmedel, digoxin och warfarin indikerar att ingen signifikant enzyminduktion förväntas *in vivo*. Därför är det inte troligt att Keppra interagerar med andra läkemedel eller *vice versa*.

## Eliminering

Halveringstiden i plasma hos vuxna var 7±1 timmar och varierade varken med dos, administreringsväg eller upprepade dosering. Den genomsnittliga totala kroppseliminationen var 0,96 ml/min/kg.

Den huvudsakliga utsöndringen var via urin, vilken i genomsnitt stod för 95% av dosen (ca 93% av dosen var utsöndrad inom 48 timmar). Utsöndring via *faeces* stod för endast 0,3% av dosen.

Den kumulativa urinutsöndringen av levetiracetam och dess primära metabolit stod för 66% respektive 24% av dosen under de första 48 timmarna.

Renal utsöndring av levetiracetam och ucb L057 är 0,6 respektive 4,2 ml/min/kg vilket tyder på att levetiracetam utsöndras genom glomerulär filtration med efterföljande tubulär reabsorption och att den primära metaboliten också utsöndras genom aktiv tubulär sekretion tillsammans med glomerulär filtration. Levetiracetams eliminering är korrelerad till kreatininclearance.

## Äldre

Hos äldre ökas halveringstiden med ca 40% (10 till 11 timmar). Detta relateras till försämrade njurfunktion hos denna grupp (se avsnitt 4.2).

## Nedsatt njurfunktion

Apparent clearance av både levetiracetam och dess primära metabolit är korrelerad till kreatininclearance. Därför rekommenderas justering av den dagliga dosen av Keppra med hänsyn till kreatininclearance hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2)

Hos anuriska vuxna patienter med njursjukdom i slutstadiet var halveringstiden ca 25 timmar under perioder mellan dialys respektive 3,1 timmar under dialys.

Den fraktionella elimineringen av levetiracetam var 51% under en typisk 4-timmars dialys.

## Nedsatt leverfunktion

Hos personer med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion förekom ingen relevant ändring av clearance av levetiracetam. Hos de flesta försökspersonerna med kraftigt nedsatt leverfunktion reducerades

clearance av levetiracetam med mer än 50% beroende på en samtidigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

### Pediatriisk population

#### *Barn (4 till 12 år)*

Efter administrering av en oral engångsdos (20 mg/kg) till barn med epilepsi (6-12 år) var levetiracetams halveringstid 6 timmar. Apparent viktjusterad clearance var ca 30% högre än hos vuxna med epilepsi.

Levetiracetam absorberades snabbt efter upprepade administrering av oral dos (20 till 60 mg/kg/dag) till barn med epilepsi (4 till 12 år). Maximal plasmakoncentration observerades 0,5 till 1,0 timme efter dosering. Linjära och dosproportionella öknings observerades för maximala plasmakoncentrationer och area under kurvan. Halveringstiden för eliminering var cirka 5 timmar. Skenbart kroppsclearance var 1,1 ml/min/kg.

#### *Spädbarn och barn (1 månad till 4 år)*

Efter administrering av singeldos (20 mg/kg) av en 100 mg/ml oral lösning till barn med epilepsi (1 månad till 4 år) absorberades levetiracetam snabbt och maximala plasmakoncentrationer observerades cirka 1 timme efter dosering. De farmakokinetiska resultaten indikerade att halveringstiden var kortare (5,3 timmar) än för vuxna (7,2 timmar) och skenbart clearance var snabbare (1,5 ml/min/kg) än för vuxna (0,96 ml/min/kg).

I den populationsfarmakokinetiska analysen som utfördes på patienter från 1 månad till 16 år visades signifikant korrelation mellan kroppsvikt och skenbart clearance (clearance ökade med ökning i kroppsvikt) respektive skenbar distributionsvolym. Båda parametrarna påverkades också av ålder. Denna effekt var uttalad för de yngre spädbarnen, och minskade med ökande ålder, för att bli försumbar runt 4-årsåldern.

I båda populationsfarmakokinetiska analyserna visades en c:a 20%-ig ökning av skenbart clearance för levetiracetam när det administrerades samtidigt med ett enzyminducerande läkemedel mot epilepsi.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Ickekliniska data visade ingen speciell risk för människor baserat på gängse studier av farmakologisk säkerhet, genotoxicitet och carcinogen potential.

Biverkningar som inte observerats i kliniska studier men som observerats hos råttor och i mindre utsträckning hos mus vid exponeringsnivåer liknande humana exponeringsnivåer och med möjlig relevans för klinisk användning var leverförändringar, som indikerar en adapterande respons såsom ökad vikt och centrilobular hypertrofi, fettinfiltration och ökade leverenzym i plasma.

Inga oönskade effekter på fertiliteten observerades hos han- eller honrättor vid doser upp till 1800 mg/kg/dag (6 gånger den maximala rekommenderade humana dosen [MRHD] på basis av mg/m<sup>2</sup> eller exponering) hos föräldrar eller F1-generationen.

Två utvecklingsstudier på embryo/foster (embryo-foetal development [EFD] studies) utfördes på rättor vid 400, 1200 och 3600 mg/kg/dag. Vid 3600 mg/kg/dag visades i endast den ena av de 2 EFD-studierna en liten minskning i fostervikt som förknippades med en marginell ökning i skelettvariation/mindre anomalier. Ingen effekt sågs på embryodödlighet och ingen ökning i incidensen av missbildningar. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) var 3600 mg/kg/dag för dräktiga honrättor (12 gånger MRHD på mg/m<sup>2</sup>-basis) och 1200 mg/kg/dag för foster.

Fyra utvecklingsstudier på embryo/foster utfördes på kaniner med doser om 200, 600, 800, 1200 och 1800 mg/kg/dag. Dosnivån 1800 mg/kg/dag medförde en markant maternell toxicitet och en minskning i fostervikt förknippad med en ökning i incidensen av foster med kardiovaskulära

anomalier/skelettanomalier. NOAEL var <200 mg/kg/dag för mödrarna och 200 mg/kg/dag för fostren (likvärdigt med MRHD på mg/m<sup>2</sup>-basis).

En peri-och postnatal utvecklingsstudie utfördes på råttor med levetiracetamdoser om 70, 350 och 1800 mg/kg/dag. NOAEL var ≥1800 mg/kg/dag för F0-honorna och för överlevnad, tillväxt och utveckling av F1-avkomman fram till avvänjning (6 gånger MRHD på mg/m<sup>2</sup>-basis).

Studier på neonatala och juvenila råttor och hundar visade att det inte fanns några negativa effekter i någon av standardmätningarna för utveckling och mognad vid doser upp till 1800 mg/kg/dag (6-17 gånger MRHD på mg/m<sup>2</sup>-basis).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna:

Kroskarmellosnatrium

Makrogol 6000

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Magnesiumstearat

#### Filmdragering:

Polyvinylalkohol delvis hydrolyserad

Titandioxid (E171)

Makrogol 3350

Talk

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Aluminium/PVC blister placerade i en pappkartong innehållande 10, 20, 30, 50, 60, 100 filmdragerade tabletter och multipelförpackning innehållande 200 (2 förpackningar med 100) filmdragerade tabletter.

Perforerat endosblister i aluminium/PVC, placerat i en pappkartong innehållande 100 x 1 filmdragerad tablett.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bryssel  
Belgien

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 29 september 2000  
Datum för den senaste förnyelsen: 20 augusti 2015

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<https://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Keppra 100 mg/ml oral lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller 100 mg levetiracetam.

### Hjälpämnen med känd effekt:

Varje ml innehåller 2,7 mg metylparahydroxibensoat (E218), 0,3 mg propylparahydroxibensoat (E216) och 300 mg flytande maltitol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning  
Klar vätska

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Keppra är indicerat som monoterapi vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna och ungdomar från 16 år med nydiagnostiserad epilepsi.

Keppra är indicerat som tilläggsbehandling

- vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, ungdomar, barn och spädbarn från en månads ålder med epilepsi.
- vid myokloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med juvenil myoklonisk epilepsi.
- vid primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med idiopatisk generaliserad epilepsi.

### 4.2 Dosering och administreringssätt

#### Dosering

##### *Partiella anfall*

Den rekommenderade dosen för monoterapi (från 16 år) och tilläggsbehandling är densamma och i enlighet med vad som anges nedan.

##### *Samtliga indikationer*

*Vuxna ( $\geq 18$  år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger 50 kg eller mer*

Den initiala terapeutiska dosen är 500 mg två gånger dagligen. Denna dos kan sättas från första behandlingsdagen. En lägre initial dos om 250 mg två gånger dagligen kan emellertid ges baserat på läkarens bedömning av behovet av att minska anfall kontra potentiella biverkningar. Denna dos kan ökas till 500 mg två gånger dagligen efter två veckor.

Den dagliga dosen kan ökas upp till 1500 mg två gånger dagligen beroende på klinisk respons och tolerabilitet. Dosjustering kan ske med ökning och minskningar om 250 mg eller 500 mg två gånger dagligen varannan till var fjärde vecka.

Ungdomar (12 till 17 år) som väger mindre än 50 kg och barn från 1 månads ålder

Läkaren bör förskriva den bäst lämpade läkemedelsformen, förpackningsstorleken och styrkan utifrån vikt, ålder och dos. Se avsnittet *Pediatrisk population* för dosjusteringar utifrån vikt.

#### Avslutande av behandling

Om levetiracetam-behandlingen måste avbrytas rekommenderas en gradvis utsättning (t ex till vuxna och ungdomar som väger mer än 50 kg: en dosminskning med 500 mg två gånger dagligen varannan till var fjärde vecka; till spädbarn äldre än 6 månader, barn och ungdomar som väger mindre än 50 kg: dosminskningar bör inte överstiga 10 mg/kg två gånger dagligen varannan vecka; till spädbarn (yngre än 6 månader): dosminskningar bör inte överstiga 7 mg/kg två gånger dagligen varannan vecka).

#### Särskilda patientgrupper

##### *Äldre (65 år och äldre)*

Dosjustering rekommenderas till äldre patienter med nedsatt njurfunktion (se "Nedsatt njurfunktion" nedan).

##### *Nedsatt njurfunktion*

Den dagliga dosen måste justeras individuellt med hänsyn till njurfunktion.

För vuxna patienter, se tabellen nedan och justera dosen enligt denna. För att använda denna doseringstabell måste patientens kreatininclearance ( $CL_{cr}$ ) ml/min uppskattas.  $CL_{cr}$  ml/min kan värderas genom bestämning av serumkreatinin (mg/dl), för vuxna och ungdomar som väger 50 kg eller mer genom att använda följande formel:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{ålder (år)}] \times \text{vikt (kg)}}{72 \times \text{serumkreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ för kvinnor})$$

Därefter justeras  $CL_{cr}$  för kroppens yta (BSA; body surface area) enligt följande:

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

Dosjustering för vuxna och ungdomar som väger mer än 50 kg med nedsatt njurfunktion:

| Grupp                                                                         | Kreatininclearance<br>(ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | Dos och frekvens                                |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Normal                                                                        | ≥ 80                                                | 500 till 1500 mg två gånger per dag             |
| Lätt                                                                          | 50-79                                               | 500 till 1000 mg två gånger per dag             |
| Måttlig                                                                       | 30-49                                               | 250 till 750 mg två gånger per dag              |
| Svår                                                                          | < 30                                                | 250 till 500 mg två gånger per dag              |
| Patienter med njursjukdom i slutstadiet<br>som genomgår dialys <sup>(1)</sup> | -                                                   | 500 till 1000 mg en gång per dag <sup>(2)</sup> |

<sup>(1)</sup> En startdos om 750 mg rekommenderas första behandlingsdagen med levetiracetam.

<sup>(2)</sup> Efter dialys rekommenderas en tilläggsdos om 250 till 500 mg.

För barn med nedsatt njurfunktion måste levetiracetamdosen justeras efter njurfunktionen eftersom clearance av levetiracetam är beroende av njurfunktionen. Denna rekommendation är baserad på en studie på vuxna patienter med nedsatt njurfunktion.

$CL_{cr}$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kan värderas genom bestämning av serumkreatinin (mg/dl), för yngre ungdomar, barn och spädbarn, genom att använda följande formel (Schwartz formel):

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

ks=0,45 hos fullgångna spädbarn och upp till 1 år; ks=0,55 hos barn yngre än 13 år och ungdomar (flickor); ks=0,7 hos ungdomar (pojkar).

Dosjustering för spädbarn, barn och ungdomar som väger mindre än 50 kg med nedsatt njurfunktion:

| Grupp                                                       | Kreatinin-clearance<br>(ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) | Dos och frekvens <sup>(1)</sup>                                                      |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                             |                                                     | Spädbarn 1 månad till yngre än 6 månader                                             | Spädbarn 6 till 23 månader, barn och ungdomar som väger mindre än 50 kg               |
| Normal                                                      | ≥ 80                                                | 7 till 21 mg/kg (0,07 till 0,21 ml/kg) två gånger per dag                            | 10 till 30 mg/kg (0,10 till 0,30 ml/kg) två gånger per dag                            |
| Lätt                                                        | 50-79                                               | 7 till 14 mg/kg (0,07 till 0,14 ml/kg) två gånger per dag                            | 10 till 20 mg/kg (0,10 till 0,20 ml/kg) två gånger per dag                            |
| Måttlig                                                     | 30-49                                               | 3,5 till 10,5 mg/kg (0,035 till 0,105 ml/kg) två gånger per dag                      | 5 till 15 mg/kg (0,05 till 0,15 ml/kg) två gånger per dag                             |
| Svår                                                        | < 30                                                | 3,5 till 7 mg/kg (0,035 till 0,07 ml/kg) två gånger per dag                          | 5 till 10 mg/kg (0,05 till 0,10 ml/kg) två gånger per dag                             |
| Patienter med njursjukdom i slutstadiet som genomgår dialys | --                                                  | 7 till 14 mg/kg (0,07 till 0,14 ml/kg) en gång per dag <sup>(2)</sup> <sup>(4)</sup> | 10 till 20 mg/kg (0,10 till 0,20 ml/kg) en gång per dag <sup>(3)</sup> <sup>(5)</sup> |

<sup>(1)</sup> Keppra oral lösning bör användas för doser under 250 mg, när doseringsrekommendationen inte kan uppnås genom att ta flera tabletter á 250 mg och till patienter som inte kan svälja tabletter.

<sup>(2)</sup> 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) som initialdos rekommenderas på behandlingens första dag med levetiracetam.

<sup>(3)</sup> 15 mg/kg (0,15 ml/kg) som initialdos rekommenderas på behandlingens första dag med levetiracetam.

<sup>(4)</sup> Efter dialys rekommenderas en tilläggsdos om 3,5 till 7 mg/kg (0,035 till 0,07 ml/kg).

<sup>(5)</sup> Efter dialys rekommenderas en tilläggsdos om 5 till 10 mg/kg (0,05 till 0,10 ml/kg).

### Nedsatt leverfunktion

Det behövs ingen dosjustering hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion kan kreatininclearance ge en underskattning av njurinsufficiensen. Därför rekommenderas en 50%:ig reduktion av den dagliga dosen när kreatininclearance är <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Pediatrik population

Läkaren bör förskriva den bäst lämpade läkemedelsformen, förpackningsstorleken och styrkan utifrån ålder, vikt och dos.

Keppra oral lösning är den beredningsform som bör användas till spädbarn och barn under 6 år. Dessutom är tillgängliga tablettstyrkor inte lämpliga som initialbehandling hos barn som väger mindre än 25 kg, till patienter som inte kan svälja tabletter eller för administrering av doser under 250 mg. I alla dessa fall bör Keppra oral lösning användas.

### Monoterapi

Säkerhet och effekt med Keppra som monoterapi har inte säkerställts för barn och ungdomar under 16 år.

Data saknas.

*Ungdomar (16 och 17 år) som väger 50 kg eller mer med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering och nydiagnostiserad epilepsi*

Se ovanstående avsnitt om *Vuxna* (≥18 år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger 50 kg eller mer.

*Tilläggsterapi för spädbarn från 6 till 23 månader, barn (2 till 11 år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger mindre än 50 kg*

Den initiala terapeutiska dosen är 10 mg/kg två gånger dagligen.

Den dagliga dosen kan ökas med 10 mg/kg två gånger dagligen varannan vecka upp till 30 mg/kg två gånger dagligen beroende på klinisk respons och tolerabilitet. Dosjusteringar bör inte överstiga ökningar eller minskningar med 10 mg/kg två gånger dagligen varannan vecka. Lägsta effektiva dos ska användas för samtliga indikationer.

Dosen för barn som väger 50 kg eller mer är densamma som för vuxna för samtliga indikationer. Se ovanstående avsnitt om *Vuxna (≥18 år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger 50 kg eller mer* beträffande samtliga indikationer.

Dosrekommendationer för spädbarn från 6 månader, barn och ungdomar:

| Vikt                      | Startdos:<br>10 mg/kg två gånger dagligen | Maxdos:<br>30 mg/kg två gånger dagligen |
|---------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 6 kg <sup>(1)</sup>       | 60 mg (0,6 ml) två gånger dagligen        | 180 mg (1,8 ml) två gånger dagligen     |
| 10 kg <sup>(1)</sup>      | 100 mg (1 ml) två gånger dagligen         | 300 mg (3 ml) två gånger dagligen       |
| 15 kg <sup>(1)</sup>      | 150 mg (1,5 ml) två gånger dagligen       | 450 mg (4,5 ml) två gånger dagligen     |
| 20 kg <sup>(1)</sup>      | 200 mg (2 ml) två gånger dagligen         | 600 mg (6 ml) två gånger dagligen       |
| 25 kg                     | 250 mg två gånger dagligen                | 750 mg två gånger dagligen              |
| Från 50 kg <sup>(2)</sup> | 500 mg två gånger dagligen                | 1500 mg två gånger dagligen             |

<sup>(1)</sup> Barn som väger 25 kg eller mindre bör helst starta behandlingen med Keppra 100 mg/ml oral lösning.

<sup>(2)</sup> Dos till barn och ungdomar som väger 50 kg eller mer är samma som till vuxna.

*Tilläggssterapi för spädbarn från 1 månads ålder till yngre än 6 månaders ålder*

Den initiala terapeutiska dosen är 7 mg/kg två gånger dagligen.

Den dagliga dosen kan ökas med 7 mg/kg två gånger dagligen varannan vecka upp till den rekommenderade dosen om 21 mg/kg två gånger dagligen beroende på klinisk respons och tolerabilitet. Dosjusteringar bör inte överstiga ökningar eller minskningar med 7 mg/kg två gånger dagligen varannan vecka. Den lägsta effektiva dosen bör användas.

Behandlingen för spädbarn bör inledas med Keppra 100 mg/ml oral lösning.

Dosrekommendationer för spädbarn från 1 månads ålder till yngre än 6 månaders ålder:

| Vikt | Startdos:<br>7 mg/kg två gånger dagligen | Maxdos:<br>21 mg/kg två gånger dagligen |
|------|------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 4 kg | 28 mg (0,3 ml) två gånger dagligen       | 84 mg (0,85 ml) två gånger dagligen     |
| 5 kg | 35 mg (0,35 ml) två gånger dagligen      | 105 mg (1,05 ml) två gånger dagligen    |
| 7 kg | 49 mg (0,5 ml) två gånger dagligen       | 147 mg (1,5 ml) två gånger dagligen     |

Tre förpackningsstorlekar finns tillgängliga:

- En 300 ml flaska med en 10 ml oral doseringsspruta (avger upp till 1000 mg levetiracetam) graderad i steg om 0,25 ml (motsvarande 25 mg).  
Denna förpackningsstorlek ska förskrivas till barn 4 år och äldre, ungdomar och vuxna.
- En 150 ml flaska med en 5 ml oral doseringsspruta (avger upp till 500 mg levetiracetam) graderad i steg om 0,1 ml (motsvarande 10 mg) från 0,3 ml till 5 ml och om 0,25 ml (motsvarande 25 mg) från 0,25 ml till 5 ml.  
För att säkerställa doseringsnoggrannheten bör denna förpackningsstorlek förskrivas för spädbarn och små barn från 6 månaders ålder till yngre än 4 år.
- En 150 ml flaska med en 1 ml oral doseringsspruta (avger upp till 100 mg levetiracetam) graderad i steg om 0,05 ml (motsvarande 5 mg).  
För att säkerställa doseringsnoggrannheten bör denna förpackningsstorlek förskrivas för spädbarn från 1 månads ålder till yngre än 6 månaders ålder.

#### Administreringssätt

Den orala lösningen kan lösas upp i ett glas vatten eller i nappflaska och kan tas med eller utan föda. Efter oral administrering kan levetiracetam ge en bitter smak.

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller andra pyrrolidonderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Nedsatt njurfunktion

Administrering av levetiracetam till patienter med nedsatt njurfunktion kan kräva dosjustering. Hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion rekommenderas utredning av njurfunktionen före fastställande av dosen (se avsnitt 4.2).

#### Akut njurskada

Användning av levetiracetam har i mycket sällsynta fall associerats med akut njurskada, med debut efter några dagar till flera månader.

#### Cytopenier

Sällsynta fall av cytopenier (neutropeni, agranulocytos, leukopeni, trombocytopeni och pancytopeni) har förekommit i samband med administrering av levetiracetam, vanligtvis i början av behandlingen. Fullständig blodstatus rekommenderas hos patienter som upplever betydande svaghet, pyrexia, återkommande infektioner eller koagulationsrubbningar (se avsnitt 4.8).

#### Själv mord

Själv mord, självmordsförsök, suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlats med antiepileptika (inklusive levetiracetam). En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd.

Därför ska patienter övervakas för tecken på depression och/eller suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådask till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på depression och/eller suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

#### Onormalt och aggressivt uppförande

Levetiracetam kan orsaka psykotiska symtom och avvikande beteende, inklusive irritabilitet och aggressivitet. Patienter som behandlas med levetiracetam ska övervakas med avseende på utveckling av psykiatriska tecken som tyder på betydande förändringar av sinnesstämning och/eller personlighet. Om sådana beteenden observeras ska anpassning av behandlingen eller en gradvis utsättning av behandlingen övervägas. Om man överväger utsättning, se avsnitt 4.2.

#### Försämring av anfall

Liksom med andra typer av antiepileptika kan levetiracetam i sällsynta fall förvärra anfallsfrekvensen eller anfallens allvarlighetsgrad. Denna paradoxala effekt har oftast rapporterats inom den första månaden efter initiering av levetiracetam eller ökning av dosen. Effekten har varit reversibel vid utsättande av läkemedlet eller minskning av dosen. Patienten ska uppmanas att omedelbart kontakta sin läkare i händelse av förvärrad epilepsi.

Brist på effekt eller försämring av anfall har till exempel rapporterats hos patienter med epilepsi förknippad med mutationer på spänningsstyrda natriumkanalers alfa-8-subenhet (SCN8A).

#### Förlängt QT-intervall på EKG

Förlängt QT-intervall har i sällsynta fall observerats på EKG under övervakningen efter godkännandet för försäljning. Levetiracetam ska användas med försiktighet hos patienter med QTc-intervallförlängning hos patienter som får samtidig behandling med läkemedel som påverkar QTc-intervall eller hos patienter med relevant befintlig hjärtsjukdom eller elektrolytstörningar.

### Pediatrisk population

Tillgängliga data på barn tyder inte på någon påverkan på tillväxt och pubertet. Långtidseffekter på inlärning, intelligens, tillväxt, endokrina funktioner, pubertet och förmåga att få barn är fortfarande okända hos barn.

### Hjälpämnen

Keppra 100 mg/ml oral lösning innehåller metylparahydroxibensoat (E218) och propylparahydroxibensoat (E216) som kan ge allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda). Den innehåller också flytande maltitol; patienter med fruktosintolerans, ett sällsynt ärftligt tillstånd, bör inte ta detta läkemedel.

### Innehåll av natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Antiepileptika

Data från kliniska studier före marknadsföring genomförda på vuxna indikerar att levetiracetam inte påverkar andra antiepileptikas serumkoncentrationer (fenytoin, karbamazepin, valproatsyra, fenobarbital, lamotrigin, gabapentin och primidon) och att dessa antiepileptika inte påverkar levetiracetams farmakokinetik.

Liksom hos vuxna finns inga belägg för kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner hos pediatriska patienter som fått upp till 60 mg/kg/dag av levetiracetam.

En retrospektiv utvärdering av farmakokinetiska interaktioner hos barn och ungdomar med epilepsi (4 till 17 år) bekräftade att tilläggsbehandling med oralt administrerad levetiracetam inte påverkade serumkoncentrationer vid steady state av samtidigt administrerad karbamazepin och valproat. Data tydde dock på ett 20% högre clearance av levetiracetam hos barn som tar enzyminducerande antiepileptiska läkemedel. Dosjusteringar krävs inte.

### Probenecid

Probenecid (500 mg fyra gånger dagligen), ett ämne som blockerar njurarnas tubulära sekretion, har visats hämma renal utsöndring av den primära metaboliten men inte av levetiracetam. Koncentrationen av denna metabolit förblir emellertid låg.

### Metotrexat

Samtidig administrering av levetiracetam och metotrexat har rapporterats minska clearance för metotrexat, vilket resulterar i högre/förlängd blodkoncentration av metotrexat till potentiellt toxiska nivåer. Nivåerna av metotrexat och levetiracetam i blod bör övervakas noga hos patienter som behandlas samtidigt med de två läkemedlen.

### Perorala preventivmedel och andra farmakokinetiska interaktioner

Levetiracetam 1000 mg dagligen påverkade inte farmakokinetiken hos perorala preventivmedel (etinyl-estradiol och levonorgestrel); endokrina parametrar (luteiniseringshormon och progesteron) ändrades inte. Levetiracetam 2000 mg dagligen påverkade inte farmakokinetiken hos digoxin och warfarin; protrombintiden ändrades inte. Samtidig administrering med digoxin, perorala preventivmedel och warfarin påverkade inte levetiracetams farmakokinetik.

### Laxermedel

Det har förekommit enstaka rapporter om minskad effekt av levetiracetam när det osmotiska laxermedlet makrogol har administrerats samtidigt med oralt levetiracetam. Makrogol bör därför inte tas oralt inom en timme före och en timme efter intag av levetiracetam.

### Föda och alkohol

Levetiracetams absorptionsgrad ändrades inte av föda, men absorptionshastigheten minskade något. Det finns inga data rörande interaktion mellan levetiracetam och alkohol.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder bör få råd från en specialist. Behandling med levetiracetam bör omprövas när en kvinna planerar att bli gravid. Som med alla antiepileptika ska plötslig utsättning av levetiracetam undvikas, eftersom detta kan leda till anfall med allvarliga följder för både kvinnan och det ofödda barnet. Monoterapi är om möjligt alltid att föredra eftersom behandling med flera antiepileptika kan vara förenad med en större risk för medfödda missbildningar än monoterapi, beroende på vilka antiepileptika som används.

### Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor, som exponerats för levetiracetam som monoterapi (över 1 800, där exponeringen skedde under den 1:a trimestern hos över 1 500 av dem), har dokumenterats efter marknadsgodkännandet och tyder inte på någon ökning av risken för allvarliga medfödda missbildningar. Det finns begränsad evidens tillgänglig för den neurologiska utvecklingen hos barn som exponerats för levetiracetam monoterapi *in utero*. Data från två observationella populationsbaserade registerstudier som genomförts i stort sett i samma dataset från de nordiska länderna och som omfattade mer än 1000 barn födda av kvinnor med epilepsi som prenatalt exponerats för levetiracetam monoterapi tyder inte på någon ökad risk för autismspektrumtillstånd eller intellektuell funktionsnedsättning jämfört med barn födda av kvinnor med epilepsi som inte exponerats för ett antiepileptiskt läkemedel *in utero*. Den genomsnittliga uppföljningstiden för barn i levetiracetamgruppen var kortare än för gruppen av barn som inte exponerats för något antiepileptiskt läkemedel (t.ex. 4,4 år jämfört med 6,8 år i en av studierna).

Levetiracetam kan användas under graviditet om det efter noggrant övervägande anses vara kliniskt nödvändigt. I sådana fall rekommenderas den lägsta effektiva dosen.

Fysiologiska förändringar under graviditet kan påverka levetiracetam-koncentrationen. Minskad levetiracetam-koncentration i plasma har observerats under graviditet. Denna minskning är mer uttalad under tredje trimestern (upp till 60% av utgångsvärdet före graviditet). Lämplig klinisk behandling ska säkerställas för gravida kvinnor som behandlas med levetiracetam.

### Amning

Levetiracetam utsöndras i human bröstmjolk. Därför rekommenderas inte amning.

Om levetiracetam-behandling är nödvändig under amning, ska nyttan/risken med behandling dock vägas mot vikten av amning.

### Fertilitet

I djurstudier upptäcktes ingen effekt på fertilitet (se avsnitt 5.3). Inga kliniska data finns, eventuell risk för människa är okänd.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Levetiracetam har liten eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Då känsligheten kan variera mellan individer, kan vissa patienter uppleva somnolens eller andra symtom relaterade till centrala nervsystemet, särskilt i början av behandlingen eller efter dosökning. Därför rekommenderas försiktighet hos dessa patienter vid aktiviteter som kräver skärpt uppmärksamhet, t ex framförande av fordon eller handhavande av maskinell utrustning. Patienter rekommenderas att inte framföra fordon eller använda maskiner tills det är fastställt att deras förmåga att utföra sådana aktiviteter inte påverkas.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De oftast rapporterade biverkningarna var nasofaryngit, somnolens, huvudvärk, utmattning och yrsel. Säkerhetsprofilen nedan baseras på den sammanlagda säkerhetsanalysen av placebokontrollerade kliniska studier avseende alla indikationer, med totalt 3416 patienter behandlade med levetiracetam.

Dessa data är kompletterade med användning av levetiracetam i öppna fortsättningsstudier samt med erfarenhet efter marknadsföring. Levetiracetams säkerhetsprofil är i allmänhet densamma i alla åldersgrupper (vuxna och pediatrika patienter) och för alla godkända epilepsi-indikationer.

### Lista över biverkningar

Biverkningar som rapporterats från kliniska studier (vuxna, ungdomar, barn och spädbarn >1 månad) och efter marknadsföring listas i följande tabell efter organklass och frekvens. Biverkningarna presenteras i fallande allvarlighetsgrad och deras frekvens är definierad på följande sätt: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000$  till  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); och mycket sällsynta ( $< 1/10\,000$ ).

| <u>MedDRA<br/>organklass</u>                      | <u>Frekvens</u>           |                                                                                                |                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                        |                              |
|---------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
|                                                   | <u>Mycket<br/>vanliga</u> | <u>Vanliga</u>                                                                                 | <u>Mindre vanliga</u>                                                                                                                                                                                         | <u>Sällsynta</u>                                                                                                                                                       | <u>Mycket<br/>sällsynta</u>  |
| <u>Infektioner och<br/>infestationer</u>          | Nasofaryngit              |                                                                                                |                                                                                                                                                                                                               | Infektion                                                                                                                                                              |                              |
| <u>Blodet och<br/>lymfsystemet</u>                |                           |                                                                                                | Trombocytopeni,<br>leukopeni                                                                                                                                                                                  | Pancytopeni,<br>neutropeni,<br>agranulocytos                                                                                                                           |                              |
| <u>Immunsystemet</u>                              |                           |                                                                                                |                                                                                                                                                                                                               | Läkemedelsutlöst<br>utslag med eosinofili<br>och<br>systemiska<br>symtom<br>(DRESS) <sup>(1)</sup> ,<br>hypersensitivitet<br>(inklusive<br>angioödem<br>och anafylaxi) |                              |
| <u>Metabolism och<br/>nutrition</u>               |                           | Anorexi                                                                                        | Viktnedgång ,<br>vikttökning                                                                                                                                                                                  | Hyponatremi                                                                                                                                                            |                              |
| <u>Psykiska<br/>störningar</u>                    |                           | Depression,<br>fientlighet/<br>aggression,<br>ångest, insomni,<br>nervositet/<br>irritabilitet | Självmoordsförsök,<br>självmoordstankar,<br>psykotisk störning,<br>onormalt<br>uppförande,<br>hallucination, ilska,<br>förvirring,<br>panikattack,<br>emotionell labilitet/<br>humörsvängningar,<br>agitation | Självmoord,<br>personlighets-<br>störningar,<br>onormalt<br>tänkande,<br>delirium                                                                                      | Tvångssyndrom <sup>(2)</sup> |
| <u>Centrala och<br/>perifera<br/>nervsystemet</u> | Somnolens,<br>huvudvärk   | Konvulsion,<br>balansrubbning,<br>yrsel, letargi,<br>tremor                                    | Amnesi,<br>försämring av<br>minnet, onormal<br>koordination/ataxi,<br>parestesi, störning i<br>uppmärksamheten                                                                                                | Koreoatetos,<br>dyskinesi,<br>hyperkinesi,<br>gångrubbning,<br>encefalopati,<br>försämring av<br>anfall, malignt<br>neuroleptikasyndrom <sup>(3)</sup>                 |                              |
| <u>Ögon</u>                                       |                           |                                                                                                | Diplopi, dimsyn                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                        |                              |
| <u>Öron och<br/>balansorgan</u>                   |                           | Vertigo                                                                                        |                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                        |                              |
| <u>Hjärtat</u>                                    |                           |                                                                                                |                                                                                                                                                                                                               | Förlängt<br>QT-intervall<br>på EKG                                                                                                                                     |                              |

| <u>MedDRA<br/>organklass</u>                                                         | <u>Frekvens</u>           |                                                              |                                |                                                                                                |                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
|                                                                                      | <u>Mycket<br/>vanliga</u> | <u>Vanliga</u>                                               | <u>Mindre vanliga</u>          | <u>Sällsynta</u>                                                                               | <u>Mycket<br/>sällsynta</u> |
| <u>Andningsvägar,<br/>bröstcorg och<br/>mediastinum</u>                              |                           | Hosta                                                        |                                |                                                                                                |                             |
| <u>Magtarmkanalen</u>                                                                |                           | Buksmärta,<br>diarré, dyspepsi,<br>kräkningar,<br>illamående |                                | Pankreatit                                                                                     |                             |
| <u>Lever och<br/>gallvägar</u>                                                       |                           |                                                              | Onormalt<br>leverfunktionstest | Leversvikt,<br>hepatit                                                                         |                             |
| <u>Hud och subkutan<br/>vävnad</u>                                                   |                           | Utslag                                                       | Alopeci, eksem,<br>klåda       | Toxisk<br>epidermal<br>nekrolys,<br>Stevens-<br>Johnsons<br>syndrom,<br>erythema<br>multiforme |                             |
| <u>Muskuloskeletala<br/>systemet och<br/>bindväv</u>                                 |                           |                                                              | Muskelsvaghet,<br>myalgi       | Rabdomyolys<br>och förhöjt<br>kreatinfosfo-<br>nas i blodet <sup>(3)</sup>                     |                             |
| <u>Njurar och<br/>urinvägar</u>                                                      |                           |                                                              |                                | Akut<br>njurskada                                                                              |                             |
| <u>Allmänna<br/>symtom och/eller<br/>symtom vid<br/>administreringsstäl-<br/>let</u> |                           | Asteni/<br>utmattning                                        |                                |                                                                                                |                             |
| <u>Skador och<br/>förgiftningar och<br/>behandlings-<br/>komplikationer</u>          |                           |                                                              | Skada                          |                                                                                                |                             |

<sup>(1)</sup> Se Beskrivning av utvalda biverkningar.

<sup>(2)</sup> Mycket sällsynta fall där tvångssyndrom (OCD) utvecklats hos patienter med underliggande anamnes av OCD eller psykisk störning har observerats vid övervakning efter godkännande för försäljning.

<sup>(3)</sup> Prevalensen är signifikant högre hos japanska patienter jämfört med hos icke-japanska patienter.

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Överkänslighetsreaktioner som påverkar flera organ*

Överkänslighetsreaktioner som påverkar flera organ (även kallade DRESS, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) har rapporterats i sällsynta fall hos patienter som behandlats med levetiracetam. Kliniska manifestationer kan utvecklas 2 till 8 veckor efter påbörjad behandling. Dessa reaktioner varierar i uttryck, men orsakar vanligtvis feber, utslag, ansiktsödem, lymfadenopati, hematologiska avvikelser och kan vara förknippade med påverkan i olika organsystem, främst levern. Vid misstanke om överkänslighetsreaktion i flera organ ska levetiracetam sättas ut.

Risken för anorexi är högre när levetiracetam administreras samtidigt med topiramat.

I flera fall av alopeci sågs återhämtning när Keppra sattes ut.

Benmärgssuppression identifierades i några av fallen av pancytopeni.

Fall med encefalopati inträffade vanligen i början av behandlingen (några dagar till några månader) och var reversibla efter avslutad behandling.

### Pediatrik population

Hos patienter i åldern 1 månad till yngre än 4 år har totalt 190 patienter behandlats med levetiracetam i placebokontrollerade studier och öppna fortsättningsstudier. Sextio av dessa patienter behandlades

med levetiracetam i placebokontrollerade studier. Hos patienter i åldern 4-16 år har totalt 645 patienter behandlats med levetiracetam i placebokontrollerade studier och öppna fortsättningsstudier. 233 av dessa patienter behandlades med levetiracetam i placebokontrollerade studier. I båda dessa åldersgrupper är data kompletterade med erfarenhet av levetiracetamanvändning efter marknadsföringen.

Dessutom exponerades 101 spädbarn yngre än 12 månader i en säkerhetsstudie efter marknadsföringen. Inga nya säkerhetsrisker för levetiracetam identifierades för spädbarn yngre än 12 månader med epilepsi.

Levetiracetams biverkningsprofil är i allmänhet densamma i alla åldersgrupper och för alla godkända epilepsi-indikationer. Resultat av säkerheten hos pediatrika patienter i placebokontrollerade studier överensstämde med levetiracetams säkerhetsprofil hos vuxna utom för beteende- och psykiatriska biverkningar som var vanligare hos barn än hos vuxna. Hos barn och ungdomar i åldern 4-16 år rapporterades kräkning (mycket vanlig, 11,2%), agitation (vanlig, 3,4%), humörsvängningar (vanlig, 2,1%), emotionell labilitet (vanlig, 1,7%), aggression (vanlig, 8,2%), onormalt uppförande (vanlig, 5,6%) och letargi (vanlig, 3,9%) oftare än i andra åldersgrupper eller i den totala säkerhetsprofilen. Hos spädbarn och barn i åldern 1 månad till mindre än 4 år rapporterades irritabilitet (mycket vanlig, 11,7%) och onormal koordination (vanlig, 3,3%) oftare än i andra åldersgrupper eller i den totala säkerhetsprofilen.

I en dubbelblind, placebokontrollerad pediatrik säkerhetsstudie med "non-inferiority"-design har kognitiva och neuropsykologiska effekter av levetiracetam utvärderats hos barn 4-16 år med partiella anfall. Man kom fram till att Keppra inte skilde sig (var "non-inferior") från placebo när det gällde förändring från baslinjen beträffande poäng i Leiter-R Attention och Memory, Memory Screen Composite i per protokoll-populationen. Resultat relaterade till beteende och känslfunktioner tydde på en försämring hos levetiracetam-behandlade patienter avseende aggressiva beteenden mätt på ett standardiserat och systematiskt sätt genom användning av ett validerat verktyg (CBCL – Achenbach Child Behaviour Checklist). Emellertid upplevde patienter som tog levetiracetam i den uppföljande, öppna, långtidsstudien ingen försämring, i genomsnitt, av sina beteenden eller känslfunktioner; specifikt var mätningar av aggressivt beteende inte sämre än utgångsvärdet.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

### Symtom

Somnolens, agitation, aggressivitet, medvetandesänkning, andningsdepression och koma observerades vid överdosering med Keppra.

### Hantering av överdosering

Efter en akut överdosering bör magen tömmas genom magsköljning eller genom induktion av kräkningar. Det finns ingen specifik antidot mot levetiracetam. Behandling av en överdos är symtomatisk och kan inkludera hemodialys. Effektiviteten vid dialysutsöndringen är 60% för levetiracetam och 74% för den primära metaboliten.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antiepileptika, övriga antiepileptika, ATC kod: N03AX14.

Den aktiva substansen levetiracetam är ett pyrrolidonderivat (S-enantiomer av  $\alpha$ -etyl-2-oxo-1-pyrrolidin acetamid), kemiskt obesläktad till existerande antiepileptiska aktiva substanser.

#### Verkningsmekanism

Verkningsmekanismen för levetiracetam är ännu inte helt klarlagd. *In vitro*- och *in vivo*-experiment tyder på att levetiracetam inte påverkar cellernas basala egenskaper eller normal neurotransmission. *In vitro*-studier visar att levetiracetam påverkar intraneuronala  $\text{Ca}^{2+}$ -nivåer genom partiell hämning av  $\text{Ca}^{2+}$ -strömmar av N-typ och genom att reducera frisläppandet av  $\text{Ca}^{2+}$  från intraneuronala lager. Dessutom upphäver levetiracetam delvis reduktionen av GABA- och glycin-medierade strömmar inducerad av zink och b-karboliner. Vidare har levetiracetam i *in vitro*-studier visats binda till ett specifikt bindningsställe i hjärnvävnad hos gnagare. Detta bindningsställe är det synaptiska vesikelproteinet 2A, som förmodas vara involverat i vesikelfusion och exocytos av neurotransmittorer. Levetiracetam och besläktade analoger visar en rangordning av affinitet för bindning till det synaptiska vesikelproteinet 2A som korrelerar till styrkan av deras anfallsskydd i den audiogena epilepsimodellen hos mus. Detta fynd tyder på att interaktionen mellan levetiracetam och det synaptiska vesikelproteinet 2A verkar bidra till läkemedlets antiepileptiska verkningsmekanism.

#### Farmakodynamiska effekter

Levetiracetam visar anfallsskydd i ett brett urval av djurmodeller av partiella och primärt generaliserade anfall utan att ha pro-konvulsiv effekt. Den primära metaboliten är inaktiv. Hos människa har en aktivitet i både partiella och generaliserade epileptiska tillstånd (epileptiform urladdning/fotoparoxysmal respons) bekräftat den breda farmakologiska profilen hos levetiracetam.

#### Klinisk effekt och säkerhet

*Tilläggsbehandling vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, ungdomar, barn och spädbarn från 1 månads ålder med epilepsi.*

Effekten av levetiracetam hos vuxna har visats i tre dubbelblinda, placebokontrollerade studier med dagliga doser på 1000 mg, 2000 mg eller 3000 mg, administrerade som två separata doser, med en behandlingsduration på upp till 18 veckor. I en poolad analys var procentandelen av patienterna som uppnådde en minskning på 50% eller mer från baslinjen av frekvensen av partiella anfall per vecka vid en stadigvarande dos (12/14 veckor) 27,7%, 31,6% respektive 41,3% av patienterna som behandlades med 1000, 2000 respektive 3000 mg levetiracetam och 12,6% av patienterna i placebogruppen.

#### Pediatrisk population

Hos pediatrika patienter (4 till 16 år) fastställdes effekten av levetiracetam i en dubbelblind, placebokontrollerad 14-veckors studie som inkluderade 198 patienter. I studien erhöll patienterna en fast dos av levetiracetam, 60 mg/kg/dag, (administrerad som två doser per dag). 44,6% av patienterna som behandlades med levetiracetam och 19,6% av patienterna i placebogruppen fick en minskning av frekvensen av partiella anfall per vecka med 50% eller mer från baslinjen. Vid fortsatt långtidsbehandling var 11,4% av patienterna anfallsfria under minst 6 månader och 7,2% var anfallsfria under minst 1 år.

Hos pediatrika patienter (1 månad till yngre än 4 år) fastställdes effekten av levetiracetam i en dubbelblind, placebokontrollerad studie som inkluderade 116 patienter och med en behandlingsvarighet om 5 dagar. I denna studie erhöll patienterna 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg eller 50 mg/kg som dagliga doser av oral lösning baserat på deras ålderstitrerings-schema. En dos om

20 mg/kg/dag som titrerades till 40 mg/kg/dag för spädbarn från 1 månad till yngre än 6 månader och en dos om 25 mg/kg/dag som titrerades till 50 mg/kg/dag för spädbarn och barn från 6 månader till yngre än 4 år användes i denna studie. Den totala dagliga dosen delades upp på 2 administreringar per dag.

Det primära effektmåttet var responsfrekvensen (andelen patienter i % med  $\geq 50\%$  minskning från baslinjen i genomsnittlig frekvens av dagliga partiella anfall) utvärderad av en blindad central läsare genom användning av en 48-timmars EEG-video. Effektanalysen bestod av 109 patienter som hade minst 24 timmars EEG-video både vid baslinjen och i utvärderingsperioderna. 43,6% av patienterna behandlade med levetiracetam och 19,6% av patienterna i placebogrupperna ansågs svara på behandlingen. Resultaten är samstämmiga mellan åldersgrupperna. Under fortsatt långtidsbehandling var 8,6% av patienterna anfallsfria i minst 6 månader och 7,8% i minst ett år. 35 spädbarn yngre än 1 år med partiella anfall har exponerats i placebokontrollerade kliniska studier varav endast 13 var <6 månader.

#### *Monoterapi vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos patienter från 16 år med nydiagnostiserad epilepsi.*

Effekt av levetiracetam som monoterapi har visats i en dubbelblind, parallellgrupps-, ”non-inferiority”-, jämförande studie med en depotberedning av karbamazepin hos 576 patienter som var 16 år eller äldre och som hade nydiagnostiserad epilepsi. Patienterna hade uppvisat oprovokerade partiella anfall eller enbart generaliserade tonisk-kloniska anfall. Patienterna randomiserades till en depotberedning av karbamazepin 400-1200 mg/dag eller levetiracetam 1000-3000 mg/dag och behandlingsperioden var upp till 121 veckor beroende på behandlingssvaret.

Sex månaders anfallsfrihet uppnåddes hos 73,0% av patienterna som behandlades med levetiracetam och hos 72,8% av patienterna som behandlades med en depotberedning av karbamazepin; den justerade absoluta skillnaden mellan behandlingarna var 0,2% (95% konfidensintervall: -7,8 8,2). Mer än hälften av patienterna förblev anfallsfria i 12 månader (56,6% och 58,5% för patienter behandlade med levetiracetam respektive en depotberedning av karbamazepin).

I en studie som avspeglar klinisk praxis visades att annan samtidig antiepileptisk behandling kunde sättas ut för ett begränsat antal patienter som svarat på tilläggsbehandling med levetiracetam (36 av 69 vuxna patienter).

#### *Tilläggsbehandling vid myokloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med juvenil myoklonisk epilepsi.*

Effekten av levetiracetam fastställdes i en dubbelblind, placebokontrollerad 16 veckors studie hos patienter 12 år eller äldre med idiopatisk generaliserad epilepsi med myokloniska anfall i olika syndrom. Majoriteten av patienterna hade juvenil myoklonisk epilepsi.

I denna studie var dosen levetiracetam 3000 mg/dag, administrerad som två separata doser. 58,3% av patienterna som behandlades med levetiracetam och 23,3% av patienterna i placebogrupperna fick en minskning av antalet dagar med myokloniska anfall per vecka på minst 50%. Vid fortsatt långtidsbehandling var 28,6% av patienterna fria från myokloniska anfall under minst 6 månader och 21,0% var fria från myokloniska anfall under minst 1 år.

#### *Tilläggsbehandling vid primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med idiopatisk generaliserad epilepsi.*

Effekten av levetiracetam fastställdes i en 24-veckors dubbelblind, placebokontrollerad studie som inkluderade vuxna, ungdomar och ett begränsat antal barn med idiopatisk generaliserad epilepsi med primärt generaliserade tonisk-kloniska (PGTC) anfall i olika syndrom (juvenil myoklonisk epilepsi, juvenil absensepilepsi, absensepilepsi hos barn eller epilepsi med grand mal-anfall vid uppvaknandet). I denna studie var doserna av levetiracetam 3000 mg/dag för vuxna och ungdomar respektive 60 mg/kg/dag för barn, administrerade som två separata doser.

72,2% av patienterna som behandlades med levetiracetam och 45,2% av patienterna i placebogrupperna fick en minskning av frekvensen av PGTC-anfall per vecka på 50% eller mer. Vid fortsatt

långtidsbehandling var 47,4% av patienterna fria från tonisk-kloniska anfall under minst 6 månader och 31,5% var fria från tonisk-kloniska anfall under minst 1 år.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Levetiracetam är en lättlöslig och permeabel förening. Den farmakokinetiska profilen är linjär med låg intra- och inter-individuell variabilitet. Clearance ändras inte efter upprepad administrering. Det finns inga tecken på någon relevant köns-, ras- eller dygnsvariabilitet. Den farmakokinetiska profilen är jämförbar mellan friska frivilliga försökspersoner och patienter med epilepsi.

På grund av dess totala och linjära absorption kan plasmanivåer förutsägas från den orala dosen av levetiracetam uttryckt som mg/kg kroppsvikt. Därför behövs inte monitorering av plasmanivåer av levetiracetam.

En signifikant korrelation mellan saliv- och plasmakoncentrationer har visats hos vuxna och barn (kvoten av saliv-/plasmakoncentrationer sträckte sig från 1 till 1,7 för formuleringen orala tabletter och 4 timmar efter dosering för formuleringen oral lösning).

### Vuxna och ungdomar

#### Absorption

Levetiracetam absorberas snabbt efter peroral administrering. Peroral absolut biotillgänglighet är nära 100%.

Maximal plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) nås 1,3 timmar efter intag. Steady-state nås efter två dagar vid administrering 2 gånger per dag.

Maximal koncentration ( $C_{max}$ ) är vanligtvis 31 och 43 µg/ml efter 1000 mg som engångsdos resp. 1000 mg två gånger per dag.

Absorptionsgraden är oberoende av dos och ändras inte av föda.

#### Distribution

Det finns inga data beträffande vävnadsdistribution hos människa.

Varken levetiracetam eller dess primära metabolit är signifikant bundet till plasmaproteiner (<10%).

Levetiracetams distributionsvolym är ca. 0,5 till 0,7 l/kg, ett värde som ligger nära den totala kroppsvattenvolymen.

#### Metabolism

Levetiracetam metaboliseras i låg omfattning hos människor. Den huvudsakliga metabola vägen (24% av dosen) är en enzymatisk hydrolys av acetamid-gruppen. Produktionen av den primära metaboliten, ucb L057, stöds inte av lever cytokrom P<sub>450</sub> isoformer. Hydrolys av acetamid-gruppen var mätbar i ett stort antal vävnader inklusive blodceller. Metaboliten ucb L057 är farmakologiskt inaktiv.

Två mindre metaboliter identifierades också. En erhöles genom hydroxylering av pyrrolidonringen (1,6% av dosen) och den andra genom öppnandet av pyrrolidonringen (0,9% av dosen). Andra oidentifierade komponenter stod för endast 0,6% av dosen.

Ingen omvandling mellan enantiomerer påvisades *in vivo* för levetiracetam eller dess primära metabolit.

*In vitro* har levetiracetam och dess primära metabolit visat att de inte hämmar de viktigaste humana cytokrom P<sub>450</sub> isoformerna i lever (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 1A2), glukoronyl transferas (UGT1A1 och UGT1A6) och epoxidhydroxylas aktiviteter. Vidare påverkar levetiracetam inte *in vitro* glukuronidering av valproatsyra.

I odlade humana hepatocyter hade levetiracetam liten eller ingen effekt på CYP1A2, SULT1E1 eller UGT1A1. Levetiracetam orsakade mild induktion av CYP2B6 och CYP3A4. Data *in vitro* och

interaktionsdata *in vivo* för orala preventivmedel, digoxin och warfarin indikerar att ingen signifikant enzyminduktion förväntas *in vivo*. Därför är det inte troligt att Keppra interagerar med andra läkemedel eller *vice versa*.

### Eliminering

Halveringstiden i plasma hos vuxna var  $7 \pm 1$  timmar och varierade varken med dos, administreringsväg eller upprepad dosering. Den genomsnittliga totala kroppseliminationen var 0,96 ml/min/kg.

Den huvudsakliga utsöndringen var via urin, vilken i genomsnitt stod för 95% av dosen (ca 93% av dosen var utsöndrad inom 48 timmar). Utsöndring via *faeces* stod för endast 0,3% av dosen. Den kumulativa urinutsöndringen av levetiracetam och dess primära metabolit stod för 66% respektive 24% av dosen under de första 48 timmarna.

Renal utsöndring av levetiracetam och ucb L057 är 0,6 respektive 4,2 ml/min/kg vilket tyder på att levetiracetam utsöndras genom glomerulär filtration med efterföljande tubulär reabsorption och att den primära metaboliten också utsöndras genom aktiv tubulär sekretion tillsammans med glomerulär filtration. Levetiracetams eliminering är korrelerad till kreatininclearance.

### Äldre

Hos äldre ökas halveringstiden med ca 40% (10 till 11 timmar). Detta relateras till försämrad njurfunktion hos denna grupp (se avsnitt 4.2).

### Nedsatt njurfunktion

Apparent clearance av både levetiracetam och dess primära metabolit är korrelerad till kreatininclearance. Därför rekommenderas justering av den dagliga dosen av Keppra med hänsyn till kreatininclearance hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2)

Hos anuriska vuxna patienter med njursjukdom i slutstadiet var halveringstiden ca 25 timmar under perioder mellan dialys respektive 3,1 timmar under dialys. Den fraktionella elimineringen av levetiracetam var 51% under en typisk 4-timmars dialys.

### Nedsatt leverfunktion

Hos personer med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion förekom ingen relevant ändring av clearance av levetiracetam. Hos de flesta försökspersonerna med kraftigt nedsatt leverfunktion reducerades clearance av levetiracetam med mer än 50% beroende på en samtidigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

### Pediatrisk population

#### *Barn (4 till 12 år)*

Efter administrering av en oral engångsdos (20 mg/kg) till barn med epilepsi (6 till 12 år) var levetiracetams halveringstid 6 timmar. Apparent viktjusterad clearance var ca 30% högre än hos vuxna med epilepsi.

Levetiracetam absorberades snabbt efter upprepad administrering av oral dos (20 till 60 mg/kg/dag) till barn med epilepsi (4 till 12 år). Maximal plasmakoncentration observerades 0,5 till 1,0 timme efter dosering. Linjära och dosproportionella öknings observerades för maximala plasmakoncentrationer och area under kurvan. Halveringstiden för eliminering var cirka 5 timmar. Skenbart kroppsclarence var 1,1 ml/min/kg.

### *Spädbarn och barn (1 månad till 4 år)*

Efter administrering av singeldos (20 mg/kg) av en 100 mg/ml oral lösning till barn med epilepsi (1 månad till 4 år) absorberades levetiracetam snabbt och maximala plasmakoncentrationer observerades cirka 1 timme efter dosering. De farmakokinetiska resultaten indikerade att halveringstiden var kortare (5,3 timmar) än för vuxna (7,2 timmar) och skenbart clearance var snabbare (1,5 ml/min/kg) än för vuxna (0,96 ml/min/kg).

I den populationsfarmakokinetiska analysen som utfördes på patienter från 1 månad till 16 år visades signifikant korrelation mellan kroppsvikt och skenbart clearance (clearance ökade med ökning i kroppsvikt) respektive skenbar distributionsvolym. Båda parametrarna påverkades också av ålder. Denna effekt var uttalad för de yngre spädbarnen, och minskade med ökande ålder, för att bli försumbar runt 4-årsåldern.

I båda populationsfarmakokinetiska analyserna visades en c:a 20%-ig ökning av skenbart clearance för levetiracetam när det administrerades samtidigt med ett enzyminducerande läkemedel mot epilepsi.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Ickekliniska data visade ingen speciell risk för människor baserat på gängse studier av farmakologisk säkerhet, genotoxicitet och carcinogen potential.

Biverkningar som inte observerats i kliniska studier men som observerats hos råttor och i mindre utsträckning hos mus vid exponeringsnivåer liknande humana exponeringsnivåer och med möjlig relevans för klinisk användning var leverförändringar, som indikerar en adapterande respons såsom ökad vikt och centrilobular hypertrofi, fettinfiltration och ökade leverenzymer i plasma.

Inga oönskade effekter på fertiliteten observerades hos han- eller honrättor vid doser upp till 1800 mg/kg/dag (6 gånger den maximala rekommenderade humana dosen [MRHD] på basis av mg/m<sup>2</sup> eller exponering) hos föräldrar eller F1-generationen.

Två utvecklingsstudier på embryo/foster (embryo-foetal development [EFD] studies) utfördes på rättor vid 400, 1200 och 3600 mg/kg/dag. Vid 3600 mg/kg/dag visades i endast den ena av de 2 EFD-studierna en liten minskning i fostervikt som förknippades med en marginell ökning i skelettvariation/mindre anomalier. Ingen effekt sågs på embryodödighet och ingen ökning i incidensen av missbildningar. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) var 3600 mg/kg/dag för dräktiga honrättor (12 gånger MRHD på mg/m<sup>2</sup>-basis) och 1200 mg/kg/dag för foster.

Fyra utvecklingsstudier på embryo/foster utfördes på kaniner med doser om 200, 600, 800, 1200 och 1800 mg/kg/dag. Dosnivån 1800 mg/kg/dag medförde en markant maternell toxicitet och en minskning i fostervikt förknippad med en ökning i incidensen av foster med kardiovaskulära anomalier/skelettanomalier. NOAEL var <200 mg/kg/dag för mödrarna och 200 mg/kg/dag för fostren (likvärdigt med MRHD på mg/m<sup>2</sup>-basis).

En peri-och postnatal utvecklingsstudie utfördes på rättor med levetiracetamdoser om 70, 350 och 1800 mg/kg/dag. NOAEL var  $\geq$ 1800 mg/kg/dag för F0-honorna och för överlevnad, tillväxt och utveckling av F1-avkomman fram till avvänjning (6 gånger MRHD på mg/m<sup>2</sup>-basis).

Studier på neonatala och juvenila rättor och hundar visade att det inte fanns några negativa effekter i någon av standardmätningarna för utveckling och mognad vid doser upp till 1800 mg/kg/dag (6-17 gånger MRHD på mg/m<sup>2</sup>-basis).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumcitrat  
Citronsyramonohydrat  
Metylparahydroxibensoat (E218)  
Propylparahydroxibensoat (E216)  
Ammoniumglycyrrhizat  
Glycerol (E422)  
Flytande maltitol (E965)  
Acesulfamkalium (E950)  
Druvessens  
Renat vatten

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år  
Efter första öppnandet: 7 månader

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalflaskan. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

300 ml bärnstensfärgad glasflaska (typ III) med ett vitt barnsäkert lock (polypropen) i en pappkartong som också innehåller en 10 ml graderad oral doseringsspruta (polypropen, polyeten) och en adapter till sprutan (polyeten).

150 ml bärnstensfärgad glasflaska (typ III) med ett vitt barnskyddande lock (polypropen) i en pappkartong som också innehåller en 5 ml graderad oral doseringsspruta (polypropen, polyeten) och en adapter till sprutan (polyeten).

150 ml bärnstensfärgad glasflaska (typ III) med ett vitt barnskyddande lock (polypropen) i en pappkartong som också innehåller en 1 ml graderad oral doseringsspruta (polypropen, polyeten) och en adapter till sprutan (polyeten).

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/00/146/027

EU/1/00/146/031

EU/1/00/146/032

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 29 september 2000

Datum för den senaste förnyelsen: 20 augusti 2015

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<https://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Keppra 100 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller 100 mg levetiracetam.

Varje 5 ml-flaska innehåller 500 mg levetiracetam.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje flaska innehåller 19 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar, färglös vätska.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Keppra är indicerat som monoterapi vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna och ungdomar från 16 år med nydiagnostiserad epilepsi.

Keppra är indicerat som tilläggsbehandling

- vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, ungdomar och barn från fyra år med epilepsi.
- vid myokloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med juvenil myoklonisk epilepsi.
- vid primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med idiopatisk generaliserad epilepsi.

Keppra koncentrat är ett alternativ för patienter när oral administrering tillfälligt inte är möjlig.

### 4.2 Dosering och administreringssätt

#### Dosering

Behandling med Keppra kan påbörjas med antingen intravenös eller oral administrering.

Övergång till eller från oral till intravenös administrering kan göras direkt utan titrering. Den totala dagliga dosen och administreringsfrekvensen bör bibehållas.

#### *Partiella anfall*

Den rekommenderade dosen för monoterapi (från 16 år) och tilläggsbehandling är densamma och i enlighet med vad som anges nedan.

#### *Samtliga indikationer*

*Vuxna ( $\geq 18$  år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger 50 kg eller mer*

Den initiala terapeutiska dosen är 500 mg två gånger dagligen. Denna dos kan sättas från första behandlingsdagen. En lägre initial dos om 250 mg två gånger dagligen kan emellertid ges baserat på

läkarens bedömning av behovet av att minska anfall kontra potentiella biverkningar. Denna dos kan ökas till 500 mg två gånger dagligen efter två veckor. Den dagliga dosen kan ökas upp till 1500 mg två gånger dagligen beroende på klinisk respons och tolerabilitet. Dosjustering kan ske med ökning och minskningar om 250 mg eller 500 mg två gånger dagligen varannan till var fjärde vecka.

*Ungdomar (12 till 17 år) som väger mindre än 50 kg och barn från 4 års ålder*

Läkaren bör förskriva den bäst lämpade läkemedelsformen, förpackningsstorleken och styrkan utifrån vikt, ålder och dos. Se avsnittet *Pediatrisk population* för dosjusteringar utifrån vikt.

#### Behandlingstid

Det finns ingen erfarenhet av administrering av intravenös levetiracetam under perioder längre än 4 dagar.

#### Avslutande av behandling

Om levetiracetam-behandlingen måste avbrytas rekommenderas en gradvis utsättning (t ex till vuxna och ungdomar som väger mer än 50 kg: en dosminskning med 500 mg två gånger dagligen varannan till var fjärde vecka; till barn och ungdomar som väger mindre än 50 kg: dosminskningar bör inte överstiga 10 mg/kg två gånger dagligen varannan vecka).

#### Särskilda patientgrupper

*Äldre (65 år och äldre)*

Dosjustering rekommenderas till äldre patienter med nedsatt njurfunktion (se "Nedsatt njurfunktion" nedan).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Den dagliga dosen måste justeras individuellt med hänsyn till njurfunktion.

För vuxna patienter, se tabellen nedan och justera dosen enligt denna. För att använda denna doseringstabell måste patientens kreatininclearance (CL<sub>cr</sub>) ml/min uppskattas. CL<sub>cr</sub> ml/min kan värderas genom bestämning av serumkreatinin (mg/dl), för vuxna och ungdomar som väger 50 kg eller mer genom att använda följande formel:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{ålder (år)}] \times \text{vikt (kg)}}{72 \times \text{serumkreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ för kvinnor})$$

Därefter justeras CL<sub>cr</sub> för kroppens yta (BSA; body surface area) enligt följande:

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

Dosjustering för vuxna och ungdomar som väger mer än 50 kg med nedsatt njurfunktion:

| Grupp                                                                         | Kreatininclearance<br>(ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | Dos och frekvens                                |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Normal                                                                        | ≥ 80                                                | 500 till 1500 mg två gånger per dag             |
| Lätt                                                                          | 50-79                                               | 500 till 1000 mg två gånger per dag             |
| Måttlig                                                                       | 30-49                                               | 250 till 750 mg två gånger per dag              |
| Svår                                                                          | < 30                                                | 250 till 500 mg två gånger per dag              |
| Patienter med njursjukdom i slutstadiet<br>som genomgår dialys <sup>(1)</sup> | -                                                   | 500 till 1000 mg en gång per dag <sup>(2)</sup> |

<sup>(1)</sup> En startdos om 750 mg rekommenderas första behandlingsdagen med levetiracetam.

<sup>(2)</sup> Efter dialys rekommenderas en tilläggsdos om 250 till 500 mg.

För barn med nedsatt njurfunktion måste levetiracetamdosen justeras efter njurfunktionen eftersom clearance av levetiracetam är beroende av njurfunktionen. Denna rekommendation är baserad på en studie på vuxna patienter med nedsatt njurfunktion.

$CL_{cr}$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kan värderas genom bestämning av serumkreatinin (mg/dl), för yngre ungdomar och barn, genom att använda följande formel (Schwartz formel):

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

$k_s=0,55$  hos barn yngre än 13 år och ungdomar (flickor);  $k_s=0,7$  hos ungdomar (pojkar).

Dosjustering för barn och ungdomar som väger mindre än 50 kg med nedsatt njurfunktion:

| Grupp                                                       | Kreatinin-clearance<br>(ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) | Dos och frekvens                                                           |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
|                                                             |                                                     | Barn från 4 år och ungdomar som väger mindre än 50 kg                      |
| Normal                                                      | ≥ 80                                                | 10 till 30 mg/kg (0,10 till 0,30 ml/kg) två gånger per dag                 |
| Lätt                                                        | 50-79                                               | 10 till 20 mg/kg (0,10 till 0,20 ml/kg) två gånger per dag                 |
| Måttlig                                                     | 30-49                                               | 5 till 15 mg/kg (0,05 till 0,15 ml/kg) två gånger per dag                  |
| Svår                                                        | < 30                                                | 5 till 10 mg/kg (0,05 till 0,10 ml/kg) två gånger per dag                  |
| Patienter med njursjukdom i slutstadiet som genomgår dialys | --                                                  | 10 till 20 mg/kg (0,10 till 0,20 ml/kg) en gång per dag <sup>(1) (2)</sup> |

<sup>(1)</sup> 15 mg/kg (0,15 ml/kg) som initialdos rekommenderas på behandlingens första dag med levetiracetam.

<sup>(2)</sup> Efter dialys rekommenderas en tilläggsdos om 5 till 10 mg/kg (0,05 till 0,10 ml/kg).

### Nedsatt leverfunktion

Det behövs ingen dosjustering hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion kan kreatininclearance ge en underskattning av njurinsufficiensen. Därför rekommenderas en 50%:ig reduktion av den dagliga dosen när kreatininclearance är <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Pediatrisk population

Läkaren bör förskriva den bäst lämpade läkemedelsformen, förpackningsstorleken och styrkan utifrån ålder, vikt och dos.

### Monoterapi

Säkerhet och effekt med Keppra som monoterapi har inte säkerställts för barn och ungdomar under 16 år.

Data saknas.

*Ungdomar (16 och 17 år) som väger 50 kg eller mer med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering och nydiagnostiserad epilepsi*

Se ovanstående avsnitt om *Vuxna (≥18 år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger 50 kg eller mer.*

*Tilläggsterapi för barn 4 till 11 år och ungdomar (12 till 17 år) som väger mindre än 50 kg.*

Den initiala terapeutiska dosen är 10 mg/kg två gånger dagligen.

Den dagliga dosen kan ökas upp till 30 mg/kg två gånger dagligen beroende på klinisk respons och tolerabilitet. Dosjusteringar bör inte överstiga ökningar eller minskningar med 10 mg/kg två gånger dagligen varannan vecka. Lägsta effektiva dos ska användas för samtliga indikationer.

Dosen för barn som väger 50 kg eller mer är densamma som för vuxna för samtliga indikationer.

Se ovanstående avsnitt om *Vuxna* ( $\geq 18$  år) och *ungdomar* (12 till 17 år) som väger 50 kg eller mer beträffande samtliga indikationer.

Dosrekommendationer för barn och ungdomar:

| Vikt                      | Startdos:<br>10 mg/kg två gånger dagligen | Maxdos:<br>30 mg/kg två gånger dagligen |
|---------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 15 kg <sup>(1)</sup>      | 150 mg två gånger dagligen                | 450 mg två gånger dagligen              |
| 20 kg <sup>(1)</sup>      | 200 mg två gånger dagligen                | 600 mg två gånger dagligen              |
| 25 kg                     | 250 mg två gånger dagligen                | 750 mg två gånger dagligen              |
| Från 50 kg <sup>(2)</sup> | 500 mg två gånger dagligen                | 1500 mg två gånger dagligen             |

<sup>(1)</sup> Barn som väger 25 kg eller mindre bör helst starta behandlingen med Keppra 100 mg/ml oral lösning.

<sup>(2)</sup> Dos till barn och ungdomar som väger 50 kg eller mer är samma som till vuxna.

*Tilläggsterapi för spädbarn och barn yngre än 4 år*

Säkerhet och effekt av Keppra koncentrat till infusionsvätska, lösning, har inte säkerställts för barn under 4 år.

Tillgängliga data beskrivs i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 men rekommendation angående dosering kan inte göras.

#### Administreringssätt

Keppra koncentrat ska bara användas för intravenöst bruk och den rekommenderade dosen måste spädas i åtminstone 100 ml kompatibel spädningsvätska och administreras intravenöst som en 15-minuters intravenös infusion (se avsnitt 6.6).

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller andra pyrrolidonderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Nedsatt njurfunktion

Administrering av levetiracetam till patienter med nedsatt njurfunktion kan kräva dosjustering. Hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion rekommenderas utredning av njurfunktionen före fastställande av dosen (se avsnitt 4.2).

#### Akut njurskada

Användning av levetiracetam har i mycket sällsynta fall associerats med akut njurskada, med debut efter några dagar till flera månader.

#### Cytopenier

Sällsynta fall av cytopenier (neutropeni, agranulocytos, leukopeni, trombocytopeni och pancytopeni) har förekommit i samband med administrering av levetiracetam, vanligtvis i början av behandlingen. Fullständig blodstatus rekommenderas hos patienter som upplever betydande svaghet, pyrexia, återkommande infektioner eller koagulationsrubbningar (se avsnitt 4.8).

#### Självmod

Självmod, självmordsförsök, suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlats med antiepileptika (inklusive levetiracetam). En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd.

Därför ska patienter övervakas för tecken på depression och/eller suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådas till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på depression och/eller suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

### Onormalt och aggressivt uppförande

Levetiracetam kan orsaka psykotiska symtom och avvikande beteende, inklusive irritabilitet och aggressivitet. Patienter som behandlas med levetiracetam ska övervakas med avseende på utveckling av psykiatriska tecken som tyder på betydande förändringar av sinnesstämning och/eller personlighet. Om sådana beteenden observeras ska anpassning av behandlingen eller en gradvis utsättning av behandlingen övervägas. Om man överväger utsättning, se avsnitt 4.2.

### Försämring av anfall

Liksom med andra typer av antiepileptika kan levetiracetam i sällsynta fall förvärra anfallsfrekvensen eller anfallens allvarlighetsgrad. Denna paradoxala effekt har oftast rapporterats inom den första månaden efter initiering av levetiracetam eller ökning av dosen. Effekten har varit reversibel vid utsättande av läkemedlet eller minskning av dosen. Patienten ska uppmanas att omedelbart kontakta sin läkare i händelse av förvärrad epilepsi.

Brist på effekt eller försämring av anfall har till exempel rapporterats hos patienter med epilepsi förknippad med mutationer på spänningsstyrda natriumkanalers alfa-8-subenhet (SCN8A).

### Förlängt QT-intervall på EKG

Förlängt QT-intervall har i sällsynta fall observerats på EKG under övervakningen efter godkännandet för försäljning. Levetiracetam ska användas med försiktighet hos patienter med QTc-intervallförlängning hos patienter som får samtidig behandling med läkemedel som påverkar QTc-intervall eller hos patienter med relevant befintlig hjärtsjukdom eller elektrolytstörningar.

### Pediatrisk population

Tillgängliga data på barn tyder inte på någon påverkan på tillväxt och pubertet. Långtidseffekter på inlärning, intelligens, tillväxt, endokrina funktioner, pubertet och förmåga att få barn är fortfarande okända hos barn.

### Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 2,5 mmol (eller 57 mg) natrium per maximal engångsdos (0,8 mmol (eller 19 mg) per flaska), motsvarande 2,85 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna). Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Antiepileptika

Data från kliniska studier före marknadsföring genomförda på vuxna indikerar att levetiracetam inte påverkar andra antiepileptikas serumkoncentrationer (fenytoin, karbamazepin, valproatsyra, fenobarbital, lamotrigin, gabapentin och primidon) och att dessa antiepileptika inte påverkar levetiracetams farmakokinetik.

Liksom hos vuxna finns inga belägg för kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner hos pediatrika patienter som fått upp till 60 mg/kg/dag av levetiracetam.

En retrospektiv utvärdering av farmakokinetiska interaktioner hos barn och ungdomar med epilepsi (4 till 17 år) bekräftade att tilläggsbehandling med oralt administrerad levetiracetam inte påverkade serumkoncentrationer vid steady state av samtidigt administrerad karbamazepin och valproat. Data tydde dock på ett 20% högre clearance av levetiracetam hos barn som tar enzyminducerande antiepileptika. Dosjusteringar krävs inte.

### Probenecid

Probenecid (500 mg fyra gånger dagligen), ett ämne som blockerar njurarnas tubulära sekretion, har visats hämma renal utsöndring av den primära metaboliten men inte av levetiracetam. Koncentrationen av denna metabolit förblir emellertid låg.

### Metotrexat

Samtidig administrering av levetiracetam och metotrexat har rapporterats minska clearance för metotrexat, vilket resulterar i högre/förlängd blodkoncentration av metotrexat till potentiellt toxiska

nivåer. Nivåerna av metotrexat och levetiracetam i blod bör övervakas noga hos patienter som behandlas samtidigt med de två läkemedlen.

#### Perorala preventivmedel och andra farmakokinetiska interaktioner

Levetiracetam 1000 mg dagligen påverkade inte farmakokinetiken hos perorala preventivmedel (etinyl-estradiol och levonorgestrel); endokrina parametrar (luteiniseringshormon och progesteron) ändrades inte. Levetiracetam 2000 mg dagligen påverkade inte farmakokinetiken hos digoxin och warfarin; protrombintiden ändrades inte. Samtidig administrering med digoxin, perorala preventivmedel och warfarin påverkade inte levetiracetams farmakokinetik.

#### Alkohol

Det finns inga data rörande interaktion mellan levetiracetam och alkohol.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder bör få råd från en specialist. Behandling med levetiracetam bör omprövas när en kvinna planerar att bli gravid. Som med alla antiepileptika ska plötslig utsättning av levetiracetam undvikas, eftersom detta kan leda till anfall med allvarliga följder för både kvinnan och det ofödda barnet. Monoterapi är om möjligt alltid att föredra eftersom behandling med flera antiepileptika kan vara förenad med en större risk för medfödda missbildningar än monoterapi, beroende på vilka antiepileptika som används.

#### Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor, som exponerats för levetiracetam som monoterapi (över 1 800, där exponeringen skedde under den 1:a trimestern hos över 1 500 av dem), har dokumenterats efter marknadsgodkännandet och tyder inte på någon ökning av risken för allvarliga medfödda missbildningar. Det finns begränsad evidens tillgänglig för den neurologiska utvecklingen hos barn som exponerats för levetiracetam monoterapi *in utero*. Data från två observationella populationsbaserade registerstudier som genomförts i stort sett i samma dataset från de nordiska länderna och som omfattade mer än 1000 barn födda av kvinnor med epilepsi som prenatalt exponerats för levetiracetam monoterapi tyder inte på någon ökad risk för autismspektrumtillstånd eller intellektuell funktionsnedsättning jämfört med barn födda av kvinnor med epilepsi som inte exponerats för ett antiepileptiskt läkemedel *in utero*. Den genomsnittliga uppföljningstiden för barn i levetiracetamgruppen var kortare än för gruppen av barn som inte exponerats för något antiepileptiskt läkemedel (t.ex. 4,4 år jämfört med 6,8 år i en av studierna). Levetiracetam kan användas under graviditet om det efter noggrant övervägande anses vara kliniskt nödvändigt. I sådana fall rekommenderas den lägsta effektiva dosen.

Fysiologiska förändringar under graviditet kan påverka levetiracetam-koncentrationen. Minskad levetiracetam-koncentration i plasma har observerats under graviditet. Denna minskning är mer uttalad under tredje trimestern (upp till 60% av utgångsvärdet före graviditet). Lämplig klinisk behandling ska säkerställas för gravida kvinnor som behandlas med levetiracetam.

#### Amning

Levetiracetam utsöndras i human bröstmjölk. Därför rekommenderas inte amning. Om levetiracetam-behandling är nödvändig under amning, ska nyttan/risken med behandling dock vägas mot vikten av amning.

#### Fertilitet

I djurstudier upptäcktes ingen effekt på fertilitet (se avsnitt 5.3). Inga kliniska data finns, eventuell risk för människa är okänd.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Levetiracetam har liten eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Då känsligheten kan variera mellan individer, kan vissa patienter uppleva somnolens eller andra symtom

relaterade till centrala nervsystemet, särskilt i början av behandlingen eller efter dosökning. Därför rekommenderas försiktighet hos dessa patienter vid aktiviteter som kräver skärpt uppmärksamhet, t ex framförande av fordon eller handhavande av maskinell utrustning. Patienter rekommenderas att inte framföra fordon eller använda maskiner tills det är fastställt att deras förmåga att utföra sådana aktiviteter inte påverkas.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De oftast rapporterade biverkningarna var nasofaryngit, somnolens, huvudvärk, utmattning och yrsel. Säkerhetsprofilen nedan baseras på den sammanlagda säkerhetsanalysen av placebokontrollerade kliniska studier avseende alla indikationer, med totalt 3416 patienter behandlade med levetiracetam. Dessa data är kompletterade med användning av levetiracetam i öppna fortsättningsstudier samt med erfarenhet efter marknadsföring. Levetiracetams säkerhetsprofil är i allmänhet densamma i alla åldersgrupper (vuxna och pediatrika patienter) och för alla godkända epilepsi-indikationer.

### Lista över biverkningar

Biverkningar som rapporterats från kliniska studier (vuxna, ungdomar, barn och spädbarn >1 månad) och efter marknadsföring listas i följande tabell efter organklass och frekvens. Biverkningarna presenteras i fallande allvarlighetsgrad och deras frekvens är definierad på följande sätt: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); och mycket sällsynta ( $< 1/10\,000$ ).

| <u>MedDRA<br/>organklass</u>             | <u>Frekvens</u>           |                                                                                                |                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                             |                                  |
|------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
|                                          | <u>Mycket<br/>vanliga</u> | <u>Vanliga</u>                                                                                 | <u>Mindre vanliga</u>                                                                                                                                                                                    | <u>Sällsynta</u>                                                                                                                                                            | <u>Mycket<br/>sällsynta</u>      |
| <u>Infektioner och<br/>infestationer</u> | Nasofaryngit              |                                                                                                |                                                                                                                                                                                                          | Infektion                                                                                                                                                                   |                                  |
| <u>Blodet och<br/>lymfsystemet</u>       |                           |                                                                                                | Trombocytopeni,<br>leukopeni                                                                                                                                                                             | Pancytopeni,<br>neutropeni,<br>agranulocytos                                                                                                                                |                                  |
| <u>Immunsystemet</u>                     |                           |                                                                                                |                                                                                                                                                                                                          | Läkemedelsut<br>lösta utslag<br>med eosinofili<br>och<br>systemiska<br>symtom<br>(DRESS) <sup>(1)</sup> ,<br>hypersensitivitet<br>(inklusive<br>angioödem<br>och anafylaxi) |                                  |
| <u>Metabolism och<br/>nutrition</u>      |                           | Anorexi                                                                                        | Viktminskning,<br>viktökning                                                                                                                                                                             | Hyponatremi                                                                                                                                                                 |                                  |
| <u>Psykiska<br/>störningar</u>           |                           | Depression,<br>fientlighet/<br>aggression,<br>ångest, insomni,<br>nervositet/<br>irritabilitet | Självordsförsök,<br>självordstankar,<br>psykotisk störning,<br>onormalt<br>uppförande,<br>hallucination, ilska,<br>förvirring,<br>panikattack,<br>emotionell labilitet/<br>humörsvägningar,<br>agitation | Självord,<br>personlighets-<br>störningar,<br>onormalt<br>tänkande,<br>delirium                                                                                             | Tvångssyndr<br>om <sup>(2)</sup> |

| <u>MedDRA<br/>organklass</u>                                                   | <u>Frekvens</u>           |                                                              |                                                                                                             |                                                                                                                                                            |                             |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
|                                                                                | <u>Mycket<br/>vanliga</u> | <u>Vanliga</u>                                               | <u>Mindre vanliga</u>                                                                                       | <u>Sällsynta</u>                                                                                                                                           | <u>Mycket<br/>sällsynta</u> |
| <u>Centrala och<br/>perifera<br/>nervsystemet</u>                              | Somnolens,<br>huvudvärk   | Konvulsion,<br>balansrubbning,<br>yrsel, letargi,<br>tremor  | Amnesi, försämring<br>av minnet, onormal<br>koordination/ataxi,<br>parestesi, störning i<br>uppmärksamheten | Koreoatetos,<br>dyskinesi,<br>hyperkinesi,<br>gångrubbning,<br>encefalopati,<br>försämring av<br>anfall, malignt<br>neuroleptikas<br>yndrom <sup>(3)</sup> |                             |
| <u>Ögon</u>                                                                    |                           |                                                              | Diplopi, dimsyn                                                                                             |                                                                                                                                                            |                             |
| <u>Öron och<br/>balansorgan</u>                                                |                           | Vertigo                                                      |                                                                                                             |                                                                                                                                                            |                             |
| <u>Hjärtat</u>                                                                 |                           |                                                              |                                                                                                             | Förlängt<br>QT-intervall<br>på EKG                                                                                                                         |                             |
| <u>Andningsvägar,<br/>bröstkorg och<br/>mediastinum</u>                        |                           | Hosta                                                        |                                                                                                             |                                                                                                                                                            |                             |
| <u>Magtarmkanalen</u>                                                          |                           | Buksmärta,<br>diarré, dyspepsi,<br>kräkningar,<br>illamående |                                                                                                             | Pankreatit                                                                                                                                                 |                             |
| <u>Lever och<br/>gallvägar</u>                                                 |                           |                                                              | Onormalt<br>leverfunktionstest                                                                              | Leversvikt,<br>hepatit                                                                                                                                     |                             |
| <u>Hud och subkutan<br/>vävnad</u>                                             |                           | Utslag                                                       | Alopeci, eksem,<br>klåda                                                                                    | Toxisk<br>epidermal<br>nekrolys,<br>Stevens-<br>Johnsons<br>syndrom,<br>erythema<br>multiforme                                                             |                             |
| <u>Muskuloskeletala<br/>systemet och<br/>bindväv</u>                           |                           |                                                              | Muskelsvaghet,<br>myalgi                                                                                    | Rabdomyolys<br>och förhöjt<br>kreatinfosfoki<br>nas i blodet <sup>(3)</sup>                                                                                |                             |
| <u>Njurar och<br/>urinvägar</u>                                                |                           |                                                              |                                                                                                             | Akut<br>njurskada                                                                                                                                          |                             |
| <u>Allmänna<br/>symtom och/eller<br/>symtom vid<br/>administreringsstället</u> |                           | Asteni/<br>utmattning                                        |                                                                                                             |                                                                                                                                                            |                             |
| <u>Skador och<br/>förgiftningar och<br/>behandlings-<br/>komplikationer</u>    |                           |                                                              | Skada                                                                                                       |                                                                                                                                                            |                             |

<sup>(1)</sup> Se Beskrivning av utvalda biverkningar.

<sup>(2)</sup> Mycket sällsynta fall där tvångssyndrom (OCD) utvecklats hos patienter med underliggande anamnes av OCD eller psykisk störning har observerats vid övervakning efter godkännande för försäljning.

<sup>(3)</sup> Prevalensen är signifikant högre hos japanska patienter jämfört med hos icke-japanska patienter.

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Överkänslighetsreaktioner som påverkar flera organ*

Överkänslighetsreaktioner som påverkar flera organ (även kallade DRESS, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) har rapporterats i sällsynta fall hos patienter som behandlats med levetiracetam. Kliniska manifestationer kan utvecklas 2 till 8 veckor efter påbörjad behandling. Dessa reaktioner varierar i uttryck, men orsakar vanligtvis feber, utslag, ansiktsödem, lymfadenopati,

hematologiska avvikelser och kan vara förknippade med påverkan i olika organsystem, främst levern. Vid misstanke om överkänslighetsreaktion i flera organ ska levetiracetam sättas ut.

Risken för anorexi är högre när levetiracetam administreras samtidigt med topiramat. I flera fall av alopeci sågs återhämtning när Keppra sattes ut. Benmargssuppression identifierades i några av fallen av pancytopeni.

Fall med encefalopati inträffade vanligen i början av behandlingen (några dagar till några månader) och var reversibla efter avslutad behandling.

### Pediatrik population

Hos patienter i åldern 1 månad till yngre än 4 år har totalt 190 patienter behandlats med levetiracetam i placebokontrollerade studier och öppna fortsättningsstudier. Sextio av dessa patienter behandlades med levetiracetam i placebokontrollerade studier. Hos patienter i åldern 4-16 år har totalt 645 patienter behandlats med levetiracetam i placebokontrollerade studier och öppna fortsättningsstudier. 233 av dessa patienter behandlades med levetiracetam i placebokontrollerade studier. I båda dessa åldersgrupper är data kompletterade med erfarenhet av levetiracetamanvändning efter marknadsföringen.

Dessutom exponerades 101 spädbarn yngre än 12 månader i en säkerhetsstudie efter marknadsföringen. Inga nya säkerhetsrisker för levetiracetam identifierades för spädbarn yngre än 12 månader med epilepsi.

Levetiracetams biverkningsprofil är i allmänhet densamma i alla åldersgrupper och för alla godkända epilepsi-indikationer. Resultat av säkerheten hos pediatrika patienter i placebokontrollerade studier överensstämde med levetiracetams säkerhetsprofil hos vuxna utom för beteende- och psykiatriska biverkningar som var vanligare hos barn än hos vuxna. Hos barn och ungdomar i åldern 4-16 år rapporterades kräkning (mycket vanlig, 11,2%), agitation (vanlig, 3,4%), humörsvängningar (vanlig, 2,1%), emotionell labilitet (vanlig, 1,7%), aggression (vanlig, 8,2%), onormalt uppförande (vanlig, 5,6%) och letargi (vanlig, 3,9%) oftare än i andra åldersgrupper eller i den totala säkerhetsprofilen. Hos spädbarn och barn i åldern 1 månad till mindre än 4 år rapporterades irritabilitet (mycket vanlig, 11,7%) och onormal koordination (vanlig, 3,3%) oftare än i andra åldersgrupper eller i den totala säkerhetsprofilen.

I en dubbelblind, placebokontrollerad pediatrik säkerhetsstudie med "non-inferiority"-design har kognitiva och neuropsykologiska effekter av levetiracetam utvärderats hos barn 4-16 år med partiella anfall. Man kom fram till att Keppra inte skilde sig (var "non-inferior") från placebo när det gällde förändring från baslinjen beträffande poäng i Leiter-R Attention och Memory, Memory Screen Composite i per protokoll-populationen. Resultat relaterade till beteende och känslfunktioner tydde på en försämring hos levetiracetam-behandlade patienter avseende aggressiva beteenden mätt på ett standardiserat och systematiskt sätt genom användning av ett validerat verktyg (CBCL – Achenbach Child Behaviour Checklist). Emellertid upplevde patienter som tog levetiracetam i den uppföljande, öppna, långtidsstudien ingen försämring, i genomsnitt, av sina beteenden eller känslfunktioner; specifikt var mätningar av aggressivt beteende inte sämre än utgångsvärdet.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

### Symtom

Somnolens, agitation, aggressivitet, medvetandesänkning, andningsdepression och koma observerades vid överdosering med Keppra.

## Hantering av överdosering

Det finns ingen specifik antidot mot levetiracetam. Behandling av en överdos är symtomatisk och kan inkludera hemodialys. Effektiviteten vid dialysutsöndringen är 60% för levetiracetam och 74% för den primära metaboliten.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: antiepileptika, övriga antiepileptika, ATC kod: N03AX14.

Den aktiva substansen levetiracetam är ett pyrrolidonderivat (S-enantiomer av  $\alpha$ -etyl-2-oxo-1-pyrrolidin acetamid), kemiskt obesläktad till existerande antiepileptiska aktiva substanser.

#### Verkningsmekanism

Verkningsmekanismen för levetiracetam är ännu inte helt klarlagd. *In vitro*- och *in vivo*-experiment tyder på att levetiracetam inte påverkar cellernas basala egenskaper eller normal neurotransmission.

*In vitro*-studier visar att levetiracetam påverkar intraneuronala  $\text{Ca}^{2+}$ -nivåer genom partiell hämning av  $\text{Ca}^{2+}$ -strömmar av N-typ och genom att reducera frisläppandet av  $\text{Ca}^{2+}$  från intraneuronala lager. Dessutom upphäver levetiracetam delvis reduktionen av GABA- och glycin-medierade strömmar inducerad av zink och  $\beta$ -karboliner. Vidare har levetiracetam i *in vitro*-studier visats binda till ett specifikt bindningsställe i hjärnvävnad hos gnagare. Detta bindningsställe är det synaptiska vesikelproteinet 2A, som förmodas vara involverat i vesikelfusion och exocytos av neurotransmittorer. Levetiracetam och besläktade analoger visar en rangordning av affinitet för bindning till det synaptiska vesikelproteinet 2A som korrelerar till styrkan av deras anfallsskydd i den audiogena epilepsimodellen hos mus. Detta fynd tyder på att interaktionen mellan levetiracetam och det synaptiska vesikelproteinet 2A verkar bidra till läkemedlets antiepileptiska verkningsmekanism.

#### Farmakodynamiska effekter

Levetiracetam visar anfallsskydd i ett brett urval av djurmodeller av partiella och primärt generaliserade anfall utan att ha pro-konvulsiv effekt. Den primära metaboliten är inaktiv. Hos människa har en aktivitet i både partiella och generaliserade epileptiska tillstånd (epileptiform urladdning/fotoparoxysmal respons) bekräftat den breda farmakologiska profilen hos levetiracetam.

#### Klinisk effekt och säkerhet

*Tilläggsbehandling vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna, ungdomar och barn från fyra år med epilepsi.*

Effekten av levetiracetam hos vuxna har visats i tre dubbelblinda, placebokontrollerade studier med dagliga doser på 1000 mg, 2000 mg eller 3000 mg, administrerade som två separata doser, med en behandlingsduration på upp till 18 veckor. I en poolad analys var procentandelen av patienterna som uppnådde en minskning på 50% eller mer från baslinjen av frekvensen av partiella anfall per vecka vid en stadigvarande dos (12/14 veckor) 27,7%, 31,6% respektive 41,3% av patienterna som behandlades med 1000, 2000 respektive 3000 mg levetiracetam och 12,6% av patienterna i placebogruppen.

#### Pediatrik population

Hos pediatrika patienter (4 till 16 år) fastställdes effekten av levetiracetam i en dubbelblind, placebokontrollerad 14-veckors studie som inkluderade 198 patienter. I studien erhöll patienterna en fast dos av levetiracetam, 60 mg/kg/dag, (administrerad som två doser per dag).

44,6% av patienterna som behandlades med levetiracetam och 19,6% av patienterna i placebogruppern fick en minskning av frekvensen av partiella anfall per vecka med 50% eller mer från baslinjen. Vid fortsatt långtidsbehandling var 11,4% av patienterna anfallsfria under minst 6 månader och 7,2% var anfallsfria under minst 1 år. 35 spädbarn yngre än 1 år med partiella anfall har exponerats i placebokontrollerade kliniska studier varav endast 13 var <6 månader.

*Monoterapi vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos patienter från 16 år med nydiagnostiserad epilepsi.*

Effekt av levetiracetam som monoterapi har visats i en dubbelblind, parallellgrupps-, ”non-inferiority”-, jämförande studie med en depotberedning av karbamazepin hos 576 patienter som var 16 år eller äldre och som hade nydiagnostiserad epilepsi. Patienterna hade uppvisat oprovocerade partiella anfall eller enbart generaliserade tonisk-kloniska anfall. Patienterna randomiserades till en depotberedning av karbamazepin 400-1200 mg/dag eller levetiracetam 1000-3000 mg/dag och behandlingsperioden var upp till 121 veckor beroende på behandlingssvaret.

Sex månaders anfallsfrihet uppnåddes hos 73,0% av patienterna som behandlades med levetiracetam och hos 72,8% av patienterna som behandlades med en depotberedning av karbamazepin; den justerade absoluta skillnaden mellan behandlingarna var 0,2% (95% konfidensintervall: -7.8 8.2). Mer än hälften av patienterna förblev anfallsfria i 12 månader (56,6% och 58,5% för patienter behandlade med levetiracetam respektive en depotberedning av karbamazepin).

I en studie som avspeglar klinisk praxis visades att annan samtidig antiepileptisk behandling kunde sättas ut för ett begränsat antal patienter som svarat på tilläggsbehandling med levetiracetam (36 av 69 vuxna patienter).

*Tilläggsbehandling vid myokloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med juvenil myoklonisk epilepsi.*

Effekten av levetiracetam fastställdes i en dubbelblind, placebokontrollerad 16 veckors studie hos patienter 12 år eller äldre med idiopatisk generaliserad epilepsi med myokloniska anfall i olika syndrom. Majoriteten av patienterna hade juvenil myoklonisk epilepsi.

I denna studie var dosen levetiracetam 3000 mg/dag, administrerad som två separata doser.

58,3% av patienterna som behandlades med levetiracetam och 23,3% av patienterna i placebogruppern fick en minskning av antalet dagar med myokloniska anfall per vecka på minst 50%. Vid fortsatt långtidsbehandling var 28,6% av patienterna fria från myokloniska anfall under minst 6 månader och 21,0% var fria från myokloniska anfall under minst 1 år.

*Tilläggsbehandling vid primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall hos vuxna och ungdomar från 12 år med idiopatisk generaliserad epilepsi.*

Effekten av levetiracetam fastställdes i en 24-veckors dubbelblind, placebokontrollerad studie som inkluderade vuxna, ungdomar och ett begränsat antal barn med idiopatisk generaliserad epilepsi med primärt generaliserade tonisk-kloniska (PGTC) anfall i olika syndrom (juvenil myoklonisk epilepsi, juvenil absensepilepsi, absensepilepsi hos barn eller epilepsi med grand mal-anfall vid uppvaknandet). I denna studie var doserna av levetiracetam 3000 mg/dag för vuxna och ungdomar respektive 60 mg/kg/dag för barn, administrerade som två separata doser.

72,2% av patienterna som behandlades med levetiracetam och 45,2% av patienterna i placebogruppern fick en minskning av frekvensen av PGTC-anfall per vecka på 50% eller mer. Vid fortsatt långtidsbehandling var 47,4% av patienterna fria från tonisk-kloniska anfall under minst 6 månader och 31,5% var fria från tonisk-kloniska anfall under minst 1 år.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Den farmakokinetiska profilen har karakteriserats efter oral administrering. En engångsdos på 1500 mg levetiracetam löst i 100 ml av en kompatibel spädningsvätska och infunderat intravenöst under 15 minuter är bioekvivalent med 1500 mg levetiracetam intaget oralt, givet som tre 500 mg tabletter.

Intravenös administrering av doser upp till 4000 mg lösta i 100 ml 0,9% natriumklorid infunderade under 15 minuter och doser upp till 2500 mg lösta i 100 ml 0,9% natriumklorid infunderade under 5 minuter utvärderades. Inga problem gällande säkerhet identifierades av farmakokinetik- eller säkerhetsprofilen.

Levetiracetam är en lättlöslig och permeabel förening. Den farmakokinetiska profilen är linjär med låg intra- och inter-individuell variabilitet. Clearance ändras inte efter upprepad administrering. Levetiracetams tidsberoende farmakokinetikprofil bekräftades också efter intravenös infusion av 1500 mg under 4 dagar med dosering två gånger dagligen. Det finns inga tecken på någon relevant köns-, ras- eller dygnsvariabilitet. Den farmakokinetiska profilen är jämförbar mellan friska frivilliga försökspersoner och patienter med epilepsi.

### Vuxna och ungdomar

#### Distribution

Maximal plasmakoncentration (C<sub>max</sub>) observerad hos 17 försökspersoner efter en intravenös engångsdos på 1500 mg infunderad under 15 minuter var  $51 \pm 19$  µg/ml (aritmetiskt medelvärde  $\pm$  standardavvikelse).

Det finns inga data beträffande vävnadsdistribution hos människor. Varken levetiracetam eller dess primära metabolit är signifikant bundet till plasmaproteiner (<10%). Levetiracetams distributionsvolym är ca. 0,5 till 0,7 l/kg, ett värde som ligger nära den totala kroppsvattenvolymen.

#### Metabolism

Levetiracetam metaboliseras i låg omfattning hos människor. Den huvudsakliga metabola vägen (24% av dosen) är en enzymatisk hydrolys av acetamid-gruppen. Produktionen av den primära metaboliten, ucb L057, stöds inte av lever cytokrom P<sub>450</sub> isoformer. Hydrolys av acetamid-gruppen var mätbar i ett stort antal vävnader inklusive blodceller. Metaboliten ucb L057 är farmakologiskt inaktiv.

Två mindre metaboliter identifierades också. En erhöles genom hydroxylering av pyrrolidonringen (1,6% av dosen) och den andra genom öppnandet av pyrrolidonringen (0,9% av dosen). Andra oidentifierade komponenter stod för endast 0,6% av dosen.

Ingen omvandling mellan enantiomerer påvisades *in vivo* för levetiracetam eller dess primära metabolit.

*In vitro* har levetiracetam och dess primära metabolit visat att de inte hämmar de viktigaste humana cytokrom P<sub>450</sub> isoformerna i lever (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 1A2), glukoronyl transferas (UGT1A1 och UGT1A6) och epoxidhydroxylas aktiviteter. Vidare påverkar levetiracetam inte *in vitro* glukuronidering av valproatsyra.

I odlade humana hepatocyter hade levetiracetam liten eller ingen effekt på CYP1A2, SULT1E1 eller UGT1A1. Levetiracetam orsakade mild induktion av CYP2B6 och CYP3A4. Data *in vitro* och interaktionsdata *in vivo* för orala preventivmedel, digoxin och warfarin indikerar att ingen signifikant enzyminduktion förväntas *in vivo*. Därför är det inte troligt att Keppra interagerar med andra läkemedel eller *vice versa*.

#### Eliminering

Halveringstiden i plasma hos vuxna var  $7 \pm 1$  timmar och varierade varken med dos, administreringsväg eller upprepad dosering. Den genomsnittliga totala kroppseliminationen var 0,96 ml/min/kg.

Den huvudsakliga utsöndringen var via urin, vilken i genomsnitt stod för 95% av dosen (ca 93% av dosen var utsöndrad inom 48 timmar). Utsöndring via *faeces* stod för endast 0,3% av dosen. Den kumulativa urinutsöndringen av levetiracetam och dess primära metabolit stod för 66% respektive 24% av dosen under de första 48 timmarna. Renal utsöndring av levetiracetam och ucb L057 är 0,6 respektive 4,2 ml/min/kg vilket tyder på att levetiracetam utsöndras genom glomerulär filtration med efterföljande tubulär reabsorption och att den primära metaboliten också utsöndras genom aktiv tubulär sekretion tillsammans med glomerulär filtration. Levetiracetams eliminering är korrelerad till kreatininclearance.

### Äldre

Hos äldre ökas halveringstiden med ca 40% (10 till 11 timmar). Detta relateras till försämrad njurfunktion hos denna grupp (se avsnitt 4.2).

### Nedsatt njurfunktion

Apparent clearance av både levetiracetam och dess primära metabolit är korrelerad till kreatininclearance. Därför rekommenderas justering av den dagliga dosen av Keppra med hänsyn till kreatininclearance hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2)

Hos anuriska vuxna patienter med njursjukdom i slutstadiet var halveringstiden ca 25 timmar under perioder mellan dialys respektive 3,1 timmar under dialys. Den fraktionella elimineringen av levetiracetam var 51% under en typisk 4-timmars dialys.

### Nedsatt leverfunktion

Hos personer med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion förekom ingen relevant ändring av clearance av levetiracetam. Hos de flesta försökspersonerna med kraftigt nedsatt leverfunktion reducerades clearance av levetiracetam med mer än 50% beroende på en samtidigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

### Pediatrisk population

#### *Barn (4 till 12 år)*

Farmakokinetiken hos barn har inte undersökts efter intravenös administrering. Baserat på levetiracetams farmakokinetiska egenskaper, farmakokinetiken hos vuxna efter intravenös administrering och farmakokinetiken hos barn efter oral administrering förväntas dock exponeringen (AUC) för levetiracetam vara liknande hos barn i åldern 4 till 12 år efter intravenös och oral administrering.

Efter administrering av en engångsdos (20 mg/kg) till barn med epilepsi (6 till 12 år) var levetiracetams halveringstid 6 timmar. Apparent viktjusterad clearance var ca 30% högre än hos vuxna med epilepsi.

Levetiracetam absorberades snabbt efter upprepad administrering av oral dos (20 till 60 mg/kg/dag) till barn med epilepsi (4 till 12 år). Maximal plasmakoncentration observerades 0,5 till 1,0 timme efter dosering. Linjära och dosproportionella öknings observerades för maximala plasmakoncentrationer och area under kurvan. Halveringstiden för eliminering var cirka 5 timmar. Skenbart kroppsclearance var 1,1 ml/min/kg.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Ickekliniska data visade ingen speciell risk för människor baserat på gängse studier av farmakologisk säkerhet, genotoxicitet och carcinogen potential.

Biverkningar som inte observerats i kliniska studier men som observerats hos råttor och i mindre utsträckning hos mus vid exponeringsnivåer liknande humana exponeringsnivåer och med möjlig

relevans för klinisk användning var leverförändringar, som indikerar en adapterande respons såsom ökad vikt och centrilobular hypertrofi, fettinfiltration och ökade leverenzymmer i plasma.

Inga oönskade effekter på fertiliteten observerades hos han- eller honråttor vid doser upp till 1800 mg/kg/dag (6 gånger den maximala rekommenderade humana dosen [MRHD] på basis av mg/m<sup>2</sup> eller exponering) hos föräldrar eller F1-generationen.

Två utvecklingsstudier på embryo/foster (embryo-foetal development [EFD] studies) utfördes på råttor vid 400, 1200 och 3600 mg/kg/dag. Vid 3600 mg/kg/dag visades i endast den ena av de 2 EFD-studierna en liten minskning i fostervikt som förknippades med en marginell ökning i skelettvariation/mindre anomalier. Ingen effekt sågs på embryodödlighet och ingen ökning i incidensen av missbildningar. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) var 3600 mg/kg/dag för dräktiga honråttor (12 gånger MRHD på mg/m<sup>2</sup>-basis) och 1200 mg/kg/dag för foster.

Fyra utvecklingsstudier på embryo/foster utfördes på kaniner med doser om 200, 600, 800, 1200 och 1800 mg/kg/dag. Dosisnivån 1800 mg/kg/dag medförde en markant maternell toxicitet och en minskning i fostervikt förknippad med en ökning i incidensen av foster med kardiovaskulära anomalier/skelettanomalier. NOAEL var <200 mg/kg/dag för mödrarna och 200 mg/kg/dag för fostren (likvärdigt med MRHD på mg/m<sup>2</sup>-basis).

En peri-och postnatal utvecklingsstudie utfördes på råttor med levetiracetamdoser om 70, 350 och 1800 mg/kg/dag. NOAEL var ≥1800 mg/kg/dag för F0-honorna och för överlevnad, tillväxt och utveckling av F1-avkomman fram till avväjning (6 gånger MRHD på mg/m<sup>2</sup>-basis).

Studier på neonatala och juvenila råttor och hundar visade att det inte fanns några negativa effekter i någon av standardmätningarna för utveckling och mognad vid doser upp till 1800 mg/kg/dag (6-17 gånger MRHD på mg/m<sup>2</sup>-basis).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumacetat  
Koncentrerad ättiksyra  
Natriumklorid  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska produkten användas direkt efter spädning. Om den inte används omedelbart ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring, före och under användning, på användaren. Denna förvaring ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid +2 - +8 °C, såvida inte spädningen har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.  
För förvaringsanvisningar för färdigberedd produkt, se avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

5 ml injektionsflaska av glas (typ 1) försluten med en grå bromobutylgummipropp (ej överdragen) och förseglad med en avknäppbar kapsyl av aluminium/polypropen.

Varje kartong innehåller 10 flaskor.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Se tabell 1 för rekommenderad beredning och administrering av Keppra koncentrat till infusionsvätska, lösning för att uppnå en total daglig dos på 500 mg, 1000 mg, 2000 mg, eller 3000 mg uppdelat på två doser.

Tabell 1. Beredning och administrering av Keppra koncentrat till infusionsvätska, lösning

| Dos     | Uppdragningsvolym         | Volym spädningsvätska | Infusions-tid | Administrerings-frekvens | Total daglig dos |
|---------|---------------------------|-----------------------|---------------|--------------------------|------------------|
| 250 mg  | 2,5 ml (halv 5 ml flaska) | 100 ml                | 15 minuter    | Två gånger dagligen      | 500 mg/dag       |
| 500 mg  | 5 ml (en 5 ml flaska)     | 100 ml                | 15 minuter    | Två gånger dagligen      | 1000 mg/dag      |
| 1000 mg | 10 ml (två 5 ml flaskor)  | 100 ml                | 15 minuter    | Två gånger dagligen      | 2000 mg/dag      |
| 1500 mg | 15 ml (tre 5 ml flaskor)  | 100 ml                | 15 minuter    | Två gånger dagligen      | 3000 mg/dag      |

Detta läkemedel är endast för engångsanvändning, all oanvänd lösning ska kasseras.

Keppra koncentrat till infusionsvätska, lösning visades vara fysikaliskt kompatibelt och kemiskt stabilt under minst 24 timmar när det blandades med följande spädningsvätskor och förvarades i PVC-påsar vid kontrollerad rumstemperatur 15-25°C.

Spädningsvätskor:

- Natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvätska, lösning
- Ringer-laktat injektionsvätska, lösning
- Dextros 50 mg/ml (5%) injektionsvätska, lösning

Läkemedel med partiklar eller missfärgning ska inte användas.  
Allt oanvänt läkemedel ska kasseras enligt lokala riktlinjer.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/00/146/033

## 9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29 september 2000  
Datum för den senaste förnyelsen: 20 augusti 2015

## 10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.



## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE  
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR  
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET  
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN  
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV  
LÄKEMEDEL**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Filmdragerade tabletter

|                                                                         |       |                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------|
| UCB Pharma SA<br>Chemin du Foriest<br>B-1420 Braine-l'Alleud<br>Belgien | eller | Aesica Pharmaceuticals S.r.l.<br>Via Praglia 15<br>I-10044 Pianezza<br>Italien |
|-------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------|

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

|                                                                         |       |                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------|
| UCB Pharma SA<br>Chemin du Foriest<br>B-1420 Braine-l'Alleud<br>Belgien | eller | Aesica Pharmaceuticals S.r.l.<br>Via Praglia 15<br>I-10044 Pianezza<br>Italien |
|-------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------|

Oral lösning

|                                                                     |       |                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------|
| NextPharma SAS<br>17, Route de Meulan<br>F-78520 Limay<br>Frankrike | eller | UCB Pharma SA<br>Chemin du Foriest<br>B-1420 Braine-l'Alleud<br>Belgien |
|---------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------|

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

- Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**Kartong 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x 1)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Keppra 250 mg filmdragerade tabletter  
levetiracetam

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 250 mg levetiracetam.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN****4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

20 filmdragerade tabletter  
30 filmdragerade tabletter  
50 filmdragerade tabletter  
60 filmdragerade tabletter  
100 filmdragerade tabletter  
100 x 1 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

keppra 250 mg  
Motivering för att inte inkludera Braille har accepterats 100 x 1 tabletter

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****Kartong 200 (2 x 100) med blue box****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Keppra 250 mg filmdragerade tabletter  
levetiracetam

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 250 mg levetiracetam.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN****4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Multipelförpackning: 200 (2 förpackningar med 100) filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR****10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/00/146/029 200 tabletter (2 förpackningar med 100)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

keppra 250 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**Innerförpackning innehållande 100 tabletter för kartong med 200 (2 x 100) tabletter utan blue box**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Keppra 250 mg filmdragerade tabletter  
levetiracetam

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 250 mg levetiracetam.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN****4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

100 filmdragerade tabletter  
Del av en multipelförpackning, kan inte säljas separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR****10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING****13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

keppra 250 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS****Aluminium-/PVC-blister****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Keppra 250 mg filmdragerade tabletter  
levetiracetam

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

UCB logotyp

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**Kartong 10, 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x 1), 120**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Keppra 500 mg filmdragerade tabletter  
levetiracetam

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg levetiracetam.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN****4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

10 filmdragerade tabletter  
20 filmdragerade tabletter  
30 filmdragerade tabletter  
50 filmdragerade tabletter  
60 filmdragerade tabletter  
100 filmdragerade tabletter  
100 x 1 filmdragerade tabletter  
120 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

keppra 500 mg  
Motivering för att inte inkludera Braille har accepterats 100 x 1 tabletter

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**Kartong 200 (2 x 100) med blue box**

**1. LÄKEMEDELST NAMN**

Keppra 500 mg filmdragerade tabletter  
levetiracetam

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg levetiracetam.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN****4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Multipelförpackning: 200 (2 förpackningar med 100) filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR****10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/00/146/013 200 tabletter (2 förpackningar med 100)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

keppra 500 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**Innerförpackning innehållande 100 tabletter för kartong med 200 (2 x 100) tabletter utan blue box**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Keppra 500 mg filmdragerade tabletter  
levetiracetam

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg levetiracetam.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN****4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

100 filmdragerade tabletter  
Del av en multipelförpackning, kan inte säljas separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR****10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING****13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

keppra 500 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS****Aluminium-/PVC-blister****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Keppra 500 mg filmdragerade tabletter  
levetiracetam

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

UCB logotyp

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**Kartong 20, 30, 50, 60, 80, 100, 100 (100 x 1)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Keppra 750 mg filmdragerade tabletter  
levetiracetam

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 750 mg levetiracetam.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller para-orange (E110). Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

20 filmdragerade tabletter  
30 filmdragerade tabletter  
50 filmdragerade tabletter  
60 filmdragerade tabletter  
80 filmdragerade tabletter  
100 filmdragerade tabletter  
100 x 1 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

keppra 750 mg  
Motivering för att inte inkludera Braille har accepterats 100 x 1 tabletter

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**Kartong 200 (2 x 100) med blue box**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Keppra 750 mg filmdragerade tabletter  
levetiracetam

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 750 mg levetiracetam.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller para-orange (E110). Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Multipelförpackning: 200 (2 förpackningar med 100) filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR****10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/00/146/028 200 tabletter (2 förpackningar med 100)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

keppra 750 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**Innerförpackning innehållande 100 tabletter för kartong med 200 (2 x 100) tabletter utan blue box**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Keppra 750 mg filmdragerade tabletter  
levetiracetam

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 750 mg levetiracetam.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller para-orange (E110). Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

100 filmdragerade tabletter  
Del av en multipelförpackning, kan inte säljas separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

keppra 750 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

Aluminium-/PVC-blister

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Keppra 750 mg filmdragerade tabletter  
levetiracetam

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

UCB logotyp

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**Kartong 10, 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x 1)**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Keppra 1000 mg filmdragerade tabletter  
levetiracetam

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 1000 mg levetiracetam.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN****4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

10 filmdragerade tabletter  
20 filmdragerade tabletter  
30 filmdragerade tabletter  
50 filmdragerade tabletter  
60 filmdragerade tabletter  
100 filmdragerade tabletter  
100 x 1 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

keppra 1000 mg  
Motivering för att inte inkludera Braille har accepterats 100 x 1 tabletter

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**Kartong 200 (2 x 100) med blue box**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Keppra 1000 mg filmdragerade tabletter  
levetiracetam

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 1000 mg levetiracetam.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN****4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Multipelförpackning: 200 (2 förpackningar med 100) filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR****10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/00/146/026 200 tabletter (2 förpackningar med 100)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

keppra 1000 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**Innerförpackning innehållande 100 tabletter för kartong med 200 (2 x 100) tabletter utan blue box**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Keppra 1000 mg filmdragerade tabletter  
levetiracetam

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 1000 mg levetiracetam.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN****4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

100 filmdragerade tabletter  
Del av en multipelförpackning, kan inte säljas separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR****10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING****13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

keppra 1000 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS****Aluminium-/PVC-blister****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Keppra 1000 mg filmdragerade tabletter  
levetiracetam

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

UCB logotyp

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ  
INNERFÖRPACKNINGEN**

**Flaska med 300 ml**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Keppra 100 mg/ml oral lösning  
levetiracetam  
För vuxna och barn från 4 års ålder.

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje ml innehåller 100 mg levetiracetam.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller E216, E218 och flytande maltitol.  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

300 ml oral lösning

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.  
Använd endast 10 ml-sprutan som finns i förpackningen.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP  
Öppnad flaska ska användas inom 7 månader.  
Öppningsdatum endast på ytterkartongen

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/00/146/027

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

keppra 100 mg/ml *endast på ytterkartongen*

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

*Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. endast på ytterkartongen*

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN  
*endast på ytterkartongen*

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ  
INNERFÖRPACKNINGEN**

**Flaska med 150 ml**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Keppra 100 mg/ml oral lösning  
levetiracetam  
För barn från 6 månader till yngre än 4 år.

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje ml innehåller 100 mg levetiracetam.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller E216, E218 och flytande maltitol.  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

150 ml oral lösning

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.  
Använd endast 5 ml-sprutan som finns i förpackningen.  
NY SPRUTA

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP  
Öppnad flaska ska användas inom 7 månader.  
Öppningsdatum endast på ytterkartongen

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/00/146/031

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

keppra 100 mg/ml *endast på ytterkartongen*

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

*Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. endast på ytterkartongen*

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

*endast på ytterkartongen*

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ  
INNERFÖRPACKNINGEN**

**Flaska med 150 ml**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Keppra 100 mg/ml oral lösning  
levetiracetam  
För barn från 1 månad till yngre än 6 månader.

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje ml innehåller 100 mg levetiracetam.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller E216, E218 och flytande maltitol.  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

150 ml oral lösning

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.  
Använd endast 1 ml-sprutan som finns i förpackningen.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP  
Öppnad flaska ska användas inom 7 månader.  
Öppningsdatum endast på ytterkartongen

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/00/146/032

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

keppra 100 mg/ml *endast på ytterkartongen*

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

*Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. endast på ytterkartongen*

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

*endast på ytterkartongen*

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**Kartong med 10 injektionsflaskor**

### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Keppra 100 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning  
levetiracetam

### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 500 mg/5 ml levetiracetam.  
Varje ml innehåller 100 mg levetiracetam.

### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Övriga innehållsämnen är natriumacetat, koncentrerad ättiksyra, natriumklorid, vatten för injektionsvätska. Se bipacksedeln för ytterligare information.

### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

500 mg/5 ml

10 injektionsflaskor med koncentrat till infusionsvätska, lösning

### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenöst bruk.

Läs bipacksedeln före användning.

### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP  
Används omedelbart efter beredning.

### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/00/146/033 (*Ej överdragen propp*)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Motivering för att inte inkludera Braille har accepterats

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR****Injektionsflaska med 5 ml****1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Keppra 100 mg/ml sterilt koncentrat  
levetiracetam  
iv

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Läs bipacksedeln före användning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP  
Används omedelbart efter beredning.

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

500 mg/5 ml

**6. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

**Keppra 250 mg filmdragerade tabletter**  
**Keppra 500 mg filmdragerade tabletter**  
**Keppra 750 mg filmdragerade tabletter**  
**Keppra 1000 mg filmdragerade tabletter**  
levetiracetam

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du eller ditt barn börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.

- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

### **I denna bipacksedel finns information om följande**

1. Vad Keppra är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Keppra
3. Hur du använder Keppra
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Keppra ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### **1. Vad Keppra är och vad det används för**

Levetiracetam är ett läkemedel mot epilepsi (ett läkemedel som används för att behandla epileptiska anfall).

Keppra används:

- som ensam behandling hos vuxna och ungdomar från 16 års ålder med nydiagnostiserad epilepsi för att behandla en viss typ av epilepsi. Epilepsi är ett tillstånd där patienterna har upprepade anfall (kramper). Levetiracetam används för den form av epilepsi där anfällen till en början endast påverkar den ena sidan av hjärnan, men kan därefter sprida sig till större områden på båda sidor av hjärnan (partiella anfall med eller utan sekundär generalisering). Din läkare har gett dig levetiracetam för att minska antalet anfall.
- som tillägg till andra läkemedel mot epilepsi för att behandla:
  - partiella anfall med eller utan generalisering hos vuxna, ungdomar, barn och spädbarn från en månads ålder
  - myokloniska anfall (korta, plötsliga ryckningar i någon muskel eller muskelgrupp) hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder med juvenil myoklonisk epilepsi
  - primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall (större anfall, inklusive medvetandeförlust) hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder med generaliserad epilepsi av okänt ursprung (den typ av epilepsi som anses vara ärftlig).

### **2. Vad du behöver veta innan du använder Keppra**

#### **Ta inte Keppra**

- om du är allergisk mot levetiracetam, pyrrolidonderivat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

## Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Keppra

- Om du lider av njurproblem, följ läkarens instruktioner. Han/hon avgör om din dos behöver justeras.
- Om du märker att tillväxten saktar ned eller att puberteten utvecklas på oväntat sätt hos ditt barn, kontakta din läkare.
- Ett litet antal personer som behandlats med läkemedel mot epilepsi som t ex Keppra, har också haft tankar på att skada sig själv eller begå självmord. Om du har några symtom på depression och/eller självmordstankar, kontakta din läkare.
- Om du eller någon i din familj har en sjukdomshistoria med oregelbunden hjärtrytm (syns på elektrokardiogram, EKG) eller om du har en sjukdom och/eller får behandling som ökar benägenheten för oregelbunden hjärtrytm eller rubbningar i saltbalansen.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om någon av följande biverkningar blir allvarlig eller varar längre än ett par dagar:

- Onormala tankar, lättretlighet eller ovanligt aggressiva reaktioner, eller om du eller din familj och vänner märker betydande förändringar i ditt humör eller beteende.
- Förvärrad epilepsi:  
Dina anfall kan i sällsynta fall förvärras eller ske oftare, främst under första månaden efter påbörjad behandling eller ökning av dosen.  
Om du har en mycket sällsynt form av tidigt debuterande epilepsi (epilepsi förknippad med SCN8A-mutationer) som orsakar flera olika typer av anfall och funktionsnedsättning kan du märka att anfällen fortsätter eller förvärras under din behandling.

Uppsök en läkare så snart som möjligt om du upplever något av dessa nya symtom medan du tar Keppra.

## Barn och ungdomar

- Keppra ska inte användas till barn och ungdomar under 16 år som ensam behandling (monoterapi).

## Andra läkemedel och Keppra

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Ta inte makrogol (ett läkemedel som används som laxermedel) en timme före och en timme efter att du har tagit levetiracetam eftersom det kan resultera i att levetiracetam förlorar sin effekt.

## Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Levetiracetam kan användas under graviditet, men endast om läkaren efter noggrant övervägande anser det vara nödvändigt.

Du ska inte avbryta din behandling utan att först diskutera detta med din läkare.

En risk för fosterskador hos ditt ofödda barn kan inte helt uteslutas. Två studier tyder inte på någon ökad risk för autism eller intellektuell funktionsnedsättning hos barn som föds av mödrar som behandlats med levetiracetam under graviditeten. Tillgängliga data om levetiracetams påverkan på neuroutvecklingen (utvecklingen av hjärnan) hos barn är dock begränsade.

Amning är inte rekommenderat under behandling.

## Körförmåga och användning av maskiner

Keppra kan försämra din förmåga att köra bil eller hantera verktyg eller maskiner eftersom det kan göra dig sömning. Detta är mer troligt i början av behandlingen eller efter ökning av dosen. Du bör inte köra bil eller använda maskiner förrän det fastställts att din förmåga att utföra sådana aktiviteter inte påverkas.

## Keppra 750 mg tabletter innehåller para-orange (E110)

Färgämnet para-orange (E110) kan ge allergiska reaktioner.

### Keppra innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

### 3. Hur du tar Keppra

Ta alltid detta läkemedel exakt enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Ta det antal tabletter din läkare ordinerat.

Keppra ska tas två gånger om dagen, en gång på morgonen och en gång på kvällen, vid ungefär samma tid varje dag.

#### *Tillägsbehandling och ensam behandling (från 16 års ålder)*

- **Vuxna ( $\geq 18$  år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger 50 kg eller mer:**  
Rekommenderad dos: Mellan 1000 mg och 3000 mg varje dag.  
När du börjar ta Keppra kommer din läkare att förskriva en **lägre dos** under 2 veckor innan du får den lägsta rekommenderade dagliga dosen.  
*Exempel: Om din dagliga dos är avsedd att vara 1000 mg är din minskade startdos 1 tablett á 250 mg på morgonen och 1 tablett á 250 mg på kvällen, varefter dosen gradvis ökas till att nå 1 000 mg dagligen efter 2 veckor.*
- **Ungdomar (12 till 17 år) som väger 50 kg eller mindre:**  
Läkaren kommer att förskriva den bäst lämpade beredningsformen av Keppra beroende på vikt och dos.
- **Dos till spädbarn (1 månad till 23 månader) och barn (2 till 11 år) som väger mindre än 50 kg:**  
Läkaren kommer att förskriva den bäst lämpade beredningsformen av Keppra beroende på ålder, vikt och dos.

Keppra 100 mg/ml oral lösning är en beredningsform som är lämplig för spädbarn och små barn under 6 år, för barn och ungdomar (6-17 år) som väger mindre än 50 kg och när doseringsrekommendationen inte kan uppnås med tabletter.

#### Administreringssätt

Svälj Keppra tabletter med tillräcklig mängd vätska (t ex ett glas vatten). Du kan ta Keppra med eller utan mat. Levetiracetam kan ge en bitter smak i munnen.

#### Behandlingstid

- Keppra används som långtidsbehandling. Du bör fortsätta behandlingen med Keppra under så lång tid som din läkare har sagt.
- Upphör inte med behandlingen utan att rådfråga din läkare, eftersom detta kan öka antalet anfall.

#### **Om du har tagit för stor mängd av Keppra**

Möjliga biverkningar vid överdosering av Keppra är sömnhet, upprördhet, aggression, minskad vakenhet, hämning av andningen och koma.

Kontakta din läkare om du tar fler tabletter än vad du borde. Läkaren kommer att besluta om den bästa behandlingen av överdos.

#### **Om du har glömt att ta Keppra**

Kontakta din läkare om du har missat en eller flera doser.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

### **Om du slutar att ta Keppra**

Om behandlingen med Keppra ska avslutas bör detta ske gradvis för att undvika en ökning av anfallen. Om din läkare beslutar att avsluta din behandling med Keppra kommer han/hon att instruera dig om hur behandlingen ska avslutas gradvis.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

### **Tala omedelbart med din läkare eller uppsök närmaste akutmottagning om du upplever:**

- svaghet, svindelkänsla eller känner dig yr eller har svårigheter att andas eftersom detta kan vara tecken på en allvarlig allergisk (anafylaktisk) reaktion
- svullnad i ansikte, läppar, tunga och svalg (Quinckes ödem)
- influensaliknande symtom och utslag i ansiktet följt av ett utbrett utslag med feber, förhöjda nivåer av leverenzymmer som ses i blodprover, och en ökning av en typ av vita blodkroppar (eosinofili), förstörade lymfkörtlar och påverkan på andra organ i kroppen (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms [DRESS])
- symtom såsom liten urinvolym, trötthet, illamående, kräkningar, förvirring och svullnad i ben, vristar eller fötter, eftersom detta kan vara ett tecken på plötsligt försämrad njurfunktion
- hudutslag som kan bilda blåsor och ser ut som små måltavlor (centrala mörka fläckar omgivna av ett blekare område med en mörk ring runt kanten) (erythema multiforme)
- ett omfattande hudutslag med blåsor och flagnande hud, särskilt runt munnen, näsan, ögonen och könsorganen (Stevens-Johnsons syndrom)
- en svårare form av hudutslag som orsakar hudavlossning på mer än 30% av kroppsytan (toxisk epidermal nekrolys)
- tecken på allvarliga mentala förändringar eller om någon i din omgivning upptäcker tecken på förvirring, dåsighet (sömnighet), amnesi (minnesförlust), försämrat minne (glömska), onormalt beteende eller andra neurologiska tecken inklusive ofrivilliga eller okontrollerade rörelser. Dessa kan vara symtom på encefalopati.

De oftast rapporterade biverkningarna är inflammation i näsa och/eller svalg, somnolens (sömnighet), huvudvärk, trötthet och yrsel. I början av behandlingen eller vid dosökning kan biverkningar såsom sömnighet, trötthet och yrsel vara mer vanliga. Dessa biverkningar borde emellertid minska med tiden.

**Mycket vanliga:** kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer

- inflammation i näsa och/eller svalg
- somnolens (sömnighet), huvudvärk

**Vanliga:** kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

- anorexi (förlorad aptit)
- depression, fientlighet eller aggression, ångest, sömnlöshet, nervositet eller irritabilitet
- kramper, balansstörningar, yrsel (känsla av instabilitet), dvala (brist på energi och entusiasm), tremor (ofrivilligt skakande)
- vertigo (känsla av rotation)
- hosta
- buksmärta, diarré, dyspepsi (magbesvär), kräkningar, illamående
- utslag
- kraftlöshet/utmattning (trötthet)

**Mindre vanliga:** kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer

- nedsatt antal blodplättar, nedsatt antal vita blodkroppar
- viktninskning, viktökning
- självmordsförsök, självmordstankar, mentala störningar, onormalt beteende, hallucinationer, ilska, förvirring, panikattack, känslomässig labilitet/humörsvägningar, upprördhet
- amnesi (minnesförlust), försämring av minnet (glömska), onormal koordination/ataxi (försämrade koordination av rörelserna), parestesi (stickningar), störning i uppmärksamheten (nedsatt koncentrationsförmåga)
- diplopi (dubbelseende), dimsyn
- förhöjda/onormala värden på leverfunktionstest
- håravfall, eksem, klåda
- muskelsvaghet, myalgi (muskelsmärta)
- skada

**Sällsynta:** kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer

- infektion
- nedsatt antal av alla typer av blodkroppar
- allvarliga allergiska reaktioner (DRESS, anafylaktisk reaktion [svår och allvarlig allergisk reaktion], angioödem [svullnad i ansikte, läppar, tunga och svalgl])
- låga halter av natrium i blodet
- självmord, personlighetsstörningar (beteendeproblem), onormalt tänkande (långsamt tänkande, oförmåga till koncentration)
- delirium
- encefalopati (se delavsnittet ”Tala omedelbart med din läkare” för en detaljerad beskrivning av symtomen)
- anfällen kan förvärras eller ske oftare
- okontrollerbara muskelspasmer som påverkar huvud, bål, armar och ben, svårigheter att kontrollera rörelser, hyperkinesi (hyperaktivitet)
- förändrad hjärtrytm (elektrokardiogram)
- pankreatit
- leversvikt, hepatit
- hastigt försämrade njurfunktion
- hudutslag, som kan bilda blåsor och ser ut som små måltavlor (centrala mörka fläckar omgivna av ett blekare område med en mörk ring runt kanten) (erythema multiforme), ett omfattande hudutslag med blåsor och flagnande hud, särskilt runt munnen, näsan, ögonen och könsorganen (Stevens-Johnsons syndrom), och en svårare form som orsakar hudavlossning på mer än 30 % av kroppsytan (toxisk epidermal nekrolys)
- rabdomyolys (nedbrytning av muskelvävnad) förenat med förhöjt kreatinfosfokinas i blodet. Förekomsten är signifikant högre hos japanska patienter jämfört med hos icke-japanska patienter
- haltande gång eller svårigheter att gå
- kombination av feber, muskelstelhet, instabilt blodtryck och instabil puls, förvirring, nedsatt medvetandegrad (kan vara tecken på en störning som kallas malignt neuroleptikasyndrom). Förekomsten är signifikant högre hos japanska patienter jämfört med icke-japanska patienter.

**Mycket sällsynta:** kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer

- återkommande oönskade tankar eller förmimmelser eller ett tvång att göra någonting om och om igen (tvångssyndrom).

### Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Keppra ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterförpackningen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är levetiracetam.

En tablett Keppra 250 mg innehåller 250 mg levetiracetam.

En tablett Keppra 500 mg innehåller 500 mg levetiracetam.

En tablett Keppra 750 mg innehåller 750 mg levetiracetam.

En tablett Keppra 1000 mg innehåller 1000 mg levetiracetam.

Övriga innehållsämnen är:

*Tablettkärna:* Kroskarmellosnatrium, makrogol 6000, kolloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat.

*Filmdragering:* Polyvinylalkohol-delvis hydrolyserad, titandioxid (E171), makrogol 3350, talk, färgämnen\*.

\* Färgämnena är:

250 mg tablett: indigokarmin (E132)

500 mg tablett: gul järnoxid (E172)

750 mg tablett: para-orange aluminiumlack (E110), röd järnoxid (E172)

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Keppra 250 mg filmdragerade tabletter är blåa, 13 mm avlånga, med skåra samt präglade med koden "ucb" och "250" på ena sidan.

Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

Keppra 500 mg filmdragerade tabletter är gula, 16 mm avlånga, med skåra samt präglade med koden "ucb" och "500" på ena sidan.

Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

Keppra 750 mg filmdragerade tabletter är orangea, 18 mm avlånga, med skåra samt präglade med koden "ucb" och "750" på ena sidan.

Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

Keppra 1000 mg filmdragerade tabletter är vita, 19 mm avlånga, med skåra samt präglade med koden "ucb" och "1000" på ena sidan.

Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

Keppra tabletter är förpackade i blisterförpackningar som ligger i pappkartonger innehållande:

- 250 mg: 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100 filmdragerade tabletter och multipack innehållande 200 (2 förpackningar med 100) filmdragerade tabletter
- 500 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100, 120 filmdragerade tabletter och multipack innehållande 200 (2 förpackningar med 100) filmdragerade tabletter

- 750 mg: 20, 30, 50, 60, 80, 100 x 1, 100 filmdragerade tabletter och multipack innehållande 200 (2 förpackningar med 100) filmdragerade tabletter
- 1000 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100 filmdragerade tabletter och multipack innehållande 200 (2 förpackningar med 100) filmdragerade tabletter

Förpackningen 100 x 1 tillhandahålls som perforerat endosblister i aluminium/PVC. Övriga förpackningar tillhandahålls som standard aluminium/PVC blister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **Innehavare av godkännande för försäljning**

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

#### **Tillverkare**

UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgien

eller

Aesica Pharmaceuticals S.r.l., Via Praglia 15, I-10044 Pianezza, Italien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### **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 (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

**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

Τηλ: + 357 22 34 74 40

**Latvija**

Medfiles SIA

Tel: +371 67 370 250

**Portugal**

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda.

Tel: + 351 / 21 302 5300

**România**

UCB Pharma Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 300 29 04

**Slovenija**

Medis, d.o.o.

Tel: + 386 1 589 69 00

**Slovenská republika**

UCB s.r.o., organizačná zložka

Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

**Suomi/Finland**

UCB Pharma Oy Finland

Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

**Sverige**

UCB Nordic A/S

Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

**Denna bipacksedel ändrades senast {månad/ÅÅÅÅ}****Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Keppra 100 mg/ml oral lösning** levetiracetam

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du eller ditt barn börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Keppra är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Keppra
3. Hur du använder Keppra
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Keppra ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Keppra är och vad det används för**

Levetiracetam 100 mg/ml oral lösning är ett läkemedel mot epilepsi (ett läkemedel som används för att behandla epileptiska anfall).

Keppra används :

- som ensam behandling hos vuxna och ungdomar från 16 års ålder med nydiagnostiserad epilepsi för att behandla en viss typ av epilepsi. Epilepsi är ett tillstånd där patienterna har upprepade anfall (kramper). Levetiracetam används för den form av epilepsi där anfällen till en början endast påverkar den ena sidan av hjärnan, men kan därefter sprida sig till större områden på båda sidor av hjärnan (partiella anfall med eller utan sekundär generalisering). Din läkare har gett dig levetiracetam för att minska antalet anfall.
- som tillägg till andra läkemedel mot epilepsi för att behandla:
  - partiella anfall med eller utan generalisering hos vuxna, ungdomar, barn och spädbarn från en månads ålder
  - myokloniska anfall (korta, plötsliga ryckningar i någon muskel eller muskelgrupp) hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder med juvenil myoklonisk epilepsi
  - primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall (större anfall, inklusive medvetandeförlust) hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder med generaliserad epilepsi av okänt ursprung (den typ av epilepsi som anses vara ärftlig).

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Keppra**

##### **Ta inte Keppra**

- om du är allergisk mot levetiracetam, pyrrolidonderivat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

##### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare innan du tar Keppra

- Om du lider av njurproblem, följ läkarens instruktioner. Han/hon avgör om din dos behöver justeras.
- Om du märker att tillväxten saktar ned eller att puberteten utvecklas på oväntat sätt hos ditt barn, kontakta din läkare.

- Ett litet antal personer som behandlats med läkemedel mot epilepsi som t ex Keppra, har också haft tankar på att skada sig själv eller begå självmord. Om du har några symtom på depression och/eller självmordstankar, kontakta din läkare.
- Om du eller någon i din familj har en sjukdomshistoria med oregelbunden hjärtrytm (syns på elektrokardiogram, EKG) eller om du har en sjukdom och/eller får behandling som ökar benägenheten för oregelbunden hjärtrytm eller rubbningar i saltbalansen.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om någon av följande biverkningar blir allvarlig eller varar längre än ett par dagar:

- Onormala tankar, lättretlighet eller ovanligt aggressiva reaktioner, eller om du eller din familj och vänner märker betydande förändringar i ditt humör eller beteende.
- Förvärrad epilepsi:  
Dina anfall kan i sällsynta fall förvärras eller ske oftare, främst under första månaden efter påbörjad behandling eller ökning av dosen.  
Om du har en mycket sällsynt form av tidigt debuterande epilepsi (epilepsi förknippad med SCN8A-mutationer) som orsakar flera olika typer av anfall och funktionsnedsättning kan du märka att anfällen fortsätter eller förvärras under din behandling.

Uppsök en läkare så snart som möjligt om du upplever något av dessa nya symtom medan du tar Keppra.

### **Barn och ungdomar**

- Keppra ska inte användas till barn och ungdomar under 16 år som ensam behandling (monoterapi).

### **Andra läkemedel och Keppra**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Ta inte makrogol (ett läkemedel som används som laxermedel) en timme före och en timme efter att du har tagit levetiracetam eftersom det kan resultera i att levetiracetam förlorar sin effekt.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Levetiracetam kan användas under graviditet, men endast om läkaren efter noggrant övervägande anser det vara nödvändigt.

Du ska inte avbryta din behandling utan att först diskutera detta med din läkare.

En risk för fosterskador hos ditt ofödda barn kan inte helt uteslutas. Två studier tyder inte på någon ökad risk för autism eller intellektuell funktionsnedsättning hos barn som föds av mödrar som behandlats med levetiracetam under graviditeten. Tillgängliga data om levetiracetams påverkan på neuroutvecklingen (utvecklingen av hjärnan) hos barn är dock begränsade.

Amning är inte rekommenderat under behandling.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Keppra kan försämra din förmåga att köra bil eller hantera verktyg eller maskiner eftersom det kan göra dig sömnig. Detta är mer troligt i början av behandlingen eller efter ökning av dosen. Du bör inte köra bil eller använda maskiner förrän det fastställts att din förmåga att utföra sådana aktiviteter inte påverkas.

### **Keppra innehåller metylparahydroxibensoat, propylparahydroxibensoat och maltitol**

Keppra oral lösning innehåller metylparahydroxibensoat (E218) och propylparahydroxibensoat (E216) som kan ge allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

Keppra oral lösning innehåller även maltitol. Om din läkare har informerat dig att du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

### Keppra innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

### 3. Hur du tar Keppra

Ta alltid detta läkemedel exakt enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Keppra ska tas två gånger om dagen, en gång på morgonen och en gång på kvällen, vid ungefär samma tid varje dag.

Ta den orala lösningen som din läkare ordinerat.

#### *Ensam behandling (från 16 års ålder)*

##### **Vuxna (≥ 18 år) och ungdomar (från 16 år):**

Mät upp rätt dos genom att använda sprutan på 10 ml som finns i förpackningen för patienter från 4 år.

Rekommenderad dos: Keppra tas två gånger dagligen, fördelat på två lika stora doser. Varje enskild dos uppmäts till mellan 5 ml (500 mg) och 15 ml (1500 mg).

När du börjar ta Keppra kommer din läkare att förskriva en **lägre dos** under 2 veckor innan du får den lägsta rekommenderade dagliga dosen.

#### *Tilläggsbehandling*

##### **Dos till vuxna och ungdomar (12 till 17 år) som väger 50 kg eller mer:**

Mät upp rätt dos genom att använda sprutan på 10 ml som finns i förpackningen för patienter från 4 år.

Rekommenderad dos: Keppra tas två gånger dagligen, fördelat på två lika stora doser. Varje enskild dos uppmäts till mellan 5 ml (500 mg) och 15 ml (1500 mg).

##### **Dos till barn från 6 månader:**

Läkaren kommer att förskriva den bäst lämpade beredningsformen av Keppra beroende på ålder, vikt och dos.

**Till barn från 6 månader till 4 år**, mät upp rätt dos genom att använda sprutan på **5 ml** som finns i förpackningen.

**Till barn från 4 år**, mät upp rätt dos genom att använda sprutan på **10 ml** som finns i förpackningen.

Rekommenderad dos: Keppra tas två gånger dagligen, fördelat på två lika stora doser. Varje enskild dos uppmäts till mellan 0,1 ml (10 mg) och 0,3 ml (30 mg) per kg kroppsvikt för barnet (se tabellen nedan för exempel).

##### **Dos till barn från 6 månader som väger mindre än 50 kg:**

| Vikt         | Startdos: 0,1 ml/kg två gånger per dag | Maxdos: 0,3 ml/kg två gånger per dag |
|--------------|----------------------------------------|--------------------------------------|
| 6 kg         | 0,6 ml två gånger per dag              | 1,8 ml två gånger per dag            |
| 8 kg         | 0,8 ml två gånger per dag              | 2,4 ml två gånger per dag            |
| 10 kg        | 1 ml två gånger per dag                | 3 ml två gånger per dag              |
| 15 kg        | 1,5 ml två gånger per dag              | 4,5 ml två gånger per dag            |
| 20 kg        | 2 ml två gånger per dag                | 6 ml två gånger per dag              |
| 25 kg        | 2,5 ml två gånger per dag              | 7,5 ml två gånger per dag            |
| Fr o m 50 kg | 5 ml två gånger per dag                | 15 ml två gånger per dag             |

##### **Dos till spädbarn (1 månad till yngre än 6 månader):**

**Till spädbarn 1 månad till yngre än 6 månader**, mät upp rätt dos genom att använda sprutan på **1 ml** som finns i förpackningen.

Rekommenderad dos: Keppra tas två gånger dagligen, fördelat på två lika stora doser. Varje enskild dos uppmäts till mellan 0,07 ml (7 mg) och 0,21 ml (21 mg) per kg kroppsvikt för spädbarnet (se tabellen nedan för exempel).

**Dos till spädbarn (1 månad till yngre än 6 månader):**

| Vikt | Startdos: 0,07 ml/kg två gånger per dag | Maxdos: 0,21 ml/kg två gånger per dag |
|------|-----------------------------------------|---------------------------------------|
| 4 kg | 0,3 ml två gånger per dag               | 0,85 ml två gånger per dag            |
| 5 kg | 0,35 ml två gånger per dag              | 1,05 ml två gånger per dag            |
| 6 kg | 0,45 ml två gånger per dag              | 1,25 ml två gånger per dag            |
| 7 kg | 0,5 ml två gånger per dag               | 1,5 ml två gånger per dag             |

**Administreringssätt:**

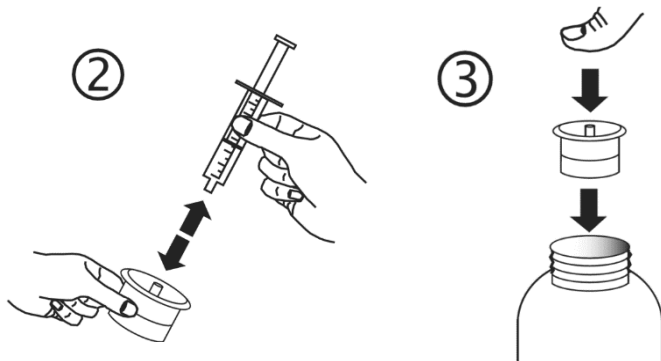
Efter att ha mätt upp rätt dos med lämplig spruta kan Keppra oral lösning lösas upp i ett glas vatten eller i nappflaska. Du kan ta Keppra med eller utan mat. Levetiracetam kan ge en bitter smak i munnen.

Instruktioner för hur sprutan ska användas:

- Öppna flaskan: Tryck skruvlocket nedåt och vrid moturs (bild 1).



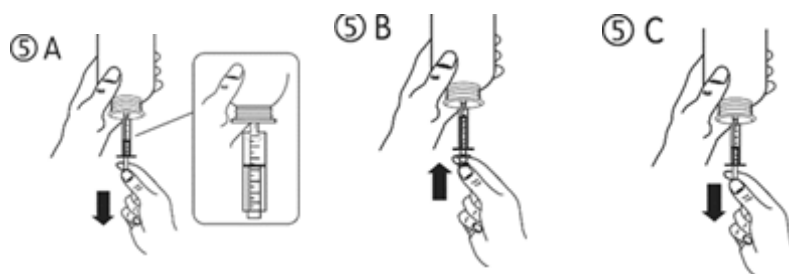
- Följ dessa steg första gången du tar Keppra:
  - Ta bort adaptern från den orala doseringssprutan (bild 2).
  - Sätt i adaptern på toppen av flaskan (bild 3). Se till att den sitter på plats ordentligt. Du behöver inte ta bort adaptern efter användning.



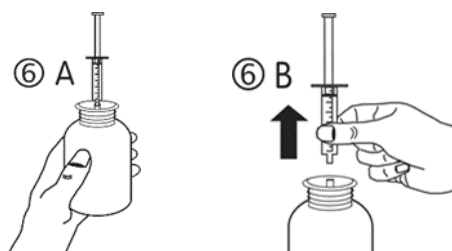
- Följ dessa steg varje gång du tar Keppra:
  - Sätt den orala doseringssprutan i adapteröppningen (bild 4).
  - Vänd flaskan upp och ner (bild 5).



- Håll flaskan upp och ner i ena handen och använd den andra handen för att fylla den orala doseringssprutan.
- Dra ner kolven och fyll den orala doseringssprutan med en liten mängd lösning (bild 5A).
- Tryck sedan upp kolven för att avlägsna eventuella luftbubblor (bild 5B).
- Dra ner kolven till den orala doseringssprutans dosgradering för milliliter (ml) som din läkare ordinerat (bild 5C). Kolven kan glida tillbaka uppåt i cylindern vid den första doseringen. Se därför till att hålla kolven i rätt läge tills doseringssprutan har tagits loss från flaskan.



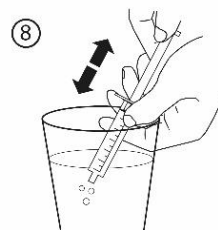
- Vänd flaskan upprikt (bild 6A). Avlägsna sprutan från adaptern (bild 6B).



- Töm innehållet i sprutan i ett glas vatten eller nappflaska genom att trycka ner kolven till botten av sprutan (bild 7).



- Drink hela innehållet i glaset/nappflaskan.
- Förslut flaskan med skruvlocket av plast (du behöver inte ta bort adaptern).
- Rengör sprutan genom att skölja den enbart med kallt vatten. Dra kolven upp och ner flera gånger för att dra upp och sedan tömma vattnet, utan att ta isär sprutans två delar (bild 8).
- Förvara flaskan, den orala doseringssprutan och bipacksedeln i kartongen.



### Behandlingstid:

- Keppra används som långtidsbehandling. Du bör fortsätta behandlingen med Keppra under så lång tid som din läkare har sagt.
- Upphör inte med behandlingen utan att rådfråga din läkare, eftersom detta kan öka antalet anfall.

### Om du har tagit för stor mängd av Keppra

Möjliga biverkningar vid överdosering av Keppra är sömnhet, upprördhet, aggression, minskad vakenhet, hämning av andningen och koma.

Kontakta din läkare om du tar mer Keppra än vad du borde. Läkaren kommer att besluta om den bästa behandlingen av överdos.

#### **Om du har glömt att ta Keppra**

Kontakta din läkare om du har missat en eller flera doser.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

#### **Om du slutar att ta Keppra**

Om behandlingen med Keppra ska avslutas bör detta ske gradvis för att undvika en ökning av anfallen. Om din läkare beslutar att avsluta din behandling med Keppra kommer han/hon att instruera dig om hur behandlingen ska avslutas gradvis.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

#### **Tala omedelbart med din läkare eller uppsök närmaste akutmottagning om du upplever:**

- svaghet, svindelkänsla eller känner dig yr eller har svårigheter att andas eftersom detta kan vara tecken på en allvarlig allergisk (anafylaktisk) reaktion
- svullnad i ansikte, läppar, tunga och svalg (Quinckes ödem)
- influensaliknande symtom och utslag i ansiktet följt av ett utbrett utslag med feber, förhöjda nivåer av leverenzymmer som ses i blodprover, och en ökning av en typ av vita blodkroppar (eosinofili), förstörade lymfkörtlar och påverkan på andra organ i kroppen (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms [DRESS])
- symtom såsom liten urinvolym, trötthet, illamående, kräkningar, förvirring och svullnad i ben, vristar eller fötter, eftersom detta kan vara ett tecken på plötsligt försämrade njurfunktion
- hudutslag som kan bilda blåsor och ser ut som små måltavlor (centrala mörka fläckar omgivna av ett blekare område med en mörk ring runt kanten) (*erythema multiforme*)
- ett omfattande hudutslag med blåsor och flagnande hud, särskilt runt munnen, näsan, ögonen och könsorganen (*Stevens-Johnsons syndrom*)
- en svårare form av hudutslag som orsakar hudavlossning på mer än 30% av kroppsytan (*toxisk epidermal nekrolys*)
- tecken på allvarliga mentala förändringar eller om någon i din omgivning upptäcker tecken på förvirring, dåsighet (sömnighet), amnesi (minnesförlust), försämrat minne (glömska), onormalt beteende eller andra neurologiska tecken inklusive ofrivilliga eller okontrollerade rörelser. Dessa kan vara symtom på encefalopati.

De oftast rapporterade biverkningarna är inflammation i näsa och/eller svalg, somnolens (sömnighet), huvudvärk, trötthet och yrsel. I början av behandlingen eller vid dosökning kan biverkningar såsom sömnighet, trötthet och yrsel vara mer vanliga. Dessa biverkningar borde emellertid minska med tiden.

**Mycket vanliga:** kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer

- inflammation i näsa och/eller svalg
- somnolens (sömnighet), huvudvärk

**Vanliga:** kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

- anorexi (förlorad aptit)
- depression, fientlighet eller aggression, ångest, sömnlöshet, nervositet eller irritabilitet
- kramper, balansstörningar, yrsel (känsla av instabilitet), dvala (brist på energi och entusiasm), tremor (ofrivilligt skakande)
- vertigo (känsla av rotation)

- hosta
- buksmärtor, diarré, dyspepsi (magbesvär), kräkningar, illamående
- utslag
- kraftlöshet/utmattning (trötthet)

**Mindre vanliga:** kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer

- nedsatt antal blodplättar, nedsatt antal vita blodkroppar
- viktninskning, viktökning
- självmordsförsök, självmordstankar, mentala störningar, onormalt beteende, hallucinationer, ilska, förvirring, panikattack, känslomässig labilitet/humörsvägningar, upprördhet
- amnesi (minnesförlust), försämring av minnet (glömska), onormal koordination/ataxi (försämrade koordination av rörelserna), parestesi (stickningar), störning i uppmärksamheten (nedsatt koncentrationsförmåga)
- diplopi (dubbelseende), dimsyn
- förhöjda/onormala värden på leverfunktionstest
- håravfall, eksem, klåda
- muskelsvaghet, myalgi (muskelsmärtor)
- skada

**Sällsynta:** kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer

- infektion
- nedsatt antal av alla typer av blodkroppar
- allvarliga allergiska reaktioner (DRESS, anafylaktisk reaktion [svår och allvarlig allergisk reaktion], angioödem [svullnad i ansikte, läppar, tunga och svalg])
- låga halter av natrium i blodet
- självmord, personlighetsstörningar (beteendeproblem), onormalt tänkande (långsamt tänkande, oförmåga till koncentration)
- delirium
- encefalopati (se delavsnittet ”Tala omedelbart med din läkare” för en detaljerad beskrivning av symtomen)
- anfallen kan förvärras eller ske oftare
- okontrollerbara muskelspasmer som påverkar huvud, bål, armar och ben, svårigheter att kontrollera rörelser, hyperkinesi (hyperaktivitet)
- förändrad hjärtrytm (elektrokardiogram)
- pankreatit
- leversvikt, hepatit
- hastigt försämrade njurfunktion
- hudutslag, som kan bilda blåsor och ser ut som små måltavlor (centrala mörka fläckar omgivna av ett blekare område med en mörk ring runt kanten) (*erythema multiforme*), ett omfattande hudutslag med blåsor och flagnande hud, särskilt runt munnen, näsan, ögonen och könsorganen (*Stevens-Johnsons syndrom*), och en svårare form som orsakar hudavlossning på mer än 30 % av kroppsytan (*toxisk epidermal nekrolis*)
- rabdomyolys (nedbrytning av muskelvävnad) förenat med förhöjt kreatinfosfokinas i blodet. Förekomsten är signifikant högre hos japanska patienter jämfört med hos icke-japanska patienter
- haltande gång eller svårigheter att gå
- kombination av feber, muskelstelhet, instabilt blodtryck och instabil puls, förvirring, nedsatt medvetandegrad (kan vara tecken på en störning som kallas malignt neuroleptikasyndrom). Förekomsten är signifikant högre hos japanska patienter jämfört med icke-japanska patienter.

**Mycket sällsynta:** kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer

- återkommande oönskade tankar eller förmimmelser eller ett tvång att göra någonting om och om igen (tvångssyndrom).

## Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Keppra ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och flaskan efter EXP:

Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Öppnad flaska ska användas inom 7 månader.

Förvaras i originalflaskan. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

Det aktiva innehållsämnet är levetiracetam. Varje ml innehåller 100 mg levetiracetam.

Övriga innehållsämnen är: Natriumcitrat, citronsyramonohydrat, metylparahydroxibensoat (E218), propylparahydroxibensoat (E216), ammoniumglycyrrhizat, glycerol (E422), flytande maltitol (E965), acesulfamkalium (E950), druvessens, renat vatten.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar:

Keppra 100 mg/ml oral lösning är en klar vätska.

Glasflaskan med Keppra på 300 ml (för barn från 4 år, ungdomar och vuxna) är förpackad i en pappkartong som också innehåller en 10 ml oral doseringsspruta (graderad i steg om 0,25 ml) samt en adapter för sprutan.

Glasflaskan med Keppra på 150 ml (för spädbarn och små barn från 6 månader till yngre än 4 år) är förpackad i en pappkartong som också innehåller en 5 ml oral doseringsspruta (graderad i steg om 0,1 ml från 0,3 ml till 5 ml och från 0,25 ml till 5 ml) samt en adapter för sprutan.

Glasflaskan med Keppra på 150 ml (för spädbarn från 1 månad till yngre än 6 månader) är förpackad i en pappkartong som också innehåller en 1 ml oral doseringsspruta (graderad i steg om 0,05 ml) samt en adapter för sprutan.

### Innehavare av godkännande för försäljning

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

### Tillverkare

NextPharma SAS, Route de Meulan 17, F-78520 Limay, Frankrike.

eller

UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### 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

**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  
Τηλ: + 357 22 34 74 40

**Latvija**

Medfiles SIA  
Tel: +371 67 370 250

**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 (1) 291 80 00

**Polska**

UCB Pharma Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 696 99 20

**Portugal**

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda.  
Tel: + 351 / 21 302 5300

**România**

UCB Pharma Romania S.R.L.  
Tel: + 40 21 300 29 04

**Slovenija**

Medis, d.o.o.  
Tel: + 386 1 589 69 00

**Slovenská republika**

UCB s.r.o., organizačná zložka  
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

**Suomi/Finland**

UCB Pharma Oy Finland  
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

**Sverige**

UCB Nordic A/S  
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

**Denna bipacksedel ändrades senast {månad/ÅÅÅÅ}**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Keppra 100 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning** levetiracetam

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du eller ditt barn börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### **I denna bipacksedel finns information om följande**

1. Vad Keppra är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Keppra
3. Hur Keppra ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Keppra ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Keppra är och vad det används för**

Levetiracetam koncentrat är ett läkemedel mot epilepsi (ett läkemedel som används för att behandla epileptiska anfall).

Keppra används:

- som ensam behandling hos vuxna och ungdomar från 16 års ålder med nydiagnostiserad epilepsi för att behandla en viss typ av epilepsi. Epilepsi är ett tillstånd där patienterna har upprepade anfall (kramper). Levetiracetam används för den form av epilepsi där anfällen till en början endast påverkar den ena sidan av hjärnan, men kan därefter sprida sig till större områden på båda sidor av hjärnan (partiella anfall med eller utan sekundär generalisering). Din läkare har gett dig levetiracetam för att minska antalet anfall.
- som tillägg till andra läkemedel mot epilepsi för att behandla:
  - partiella anfall med eller utan generalisering hos vuxna, ungdomar och barn från 4 års ålder
  - myokloniska anfall (korta, plötsliga ryckningar i någon muskel eller muskelgrupp) hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder med juvenil myoklonisk epilepsi
  - primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall (större anfall, inklusive medvetandeförlust) hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder med generaliserad epilepsi av okänt ursprung (den typ av epilepsi som anses vara ärftlig).

Keppra koncentrat till infusionsvätska, lösning är ett alternativ för patienter när administrering av Keppra oralt läkemedel mot epilepsi tillfälligt inte är möjligt.

#### **2. Vad du behöver veta innan du får Keppra**

##### **Använd inte Keppra**

- om du är allergisk mot levetiracetam, pyrrolidonderivat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

## Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du får Keppra

- Om du lider av njurproblem, följ läkarens instruktioner. Han/hon avgör om din dos behöver justeras.
- Om du märker att tillväxten saktar ned eller att puberteten utvecklas på oväntat sätt hos ditt barn, kontakta din läkare.
- Ett litet antal personer som behandlats med läkemedel mot epilepsi som t ex Keppra, har också haft tankar på att skada sig själv eller begå självmord. Om du har några symtom på depression och/eller självmordstankar, kontakta din läkare.
- Om du eller någon i din familj har en sjukdomshistoria med oregelbunden hjärtrytm (syns på elektrokardiogram, EKG) eller om du har en sjukdom och/eller får behandling som ökar benägenheten för oregelbunden hjärtrytm eller rubbningar i saltbalansen.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om någon av följande biverkningar blir allvarlig eller varar längre än ett par dagar:

- Onormala tankar, lättretlighet eller ovanligt aggressiva reaktioner, eller om du eller din familj och vänner märker betydande förändringar i ditt humör eller beteende.
- Förvärrad epilepsi:  
Dina anfall kan i sällsynta fall förvärras eller ske oftare, främst under första månaden efter påbörjad behandling eller ökning av dosen.  
Om du har en mycket sällsynt form av tidigt debuterande epilepsi (epilepsi förknippad med SCN8A-mutationer) som orsakar flera olika typer av anfall och funktionsnedsättning kan du märka att anfällen fortsätter eller förvärras under din behandling.

Uppsök en läkare så snart som möjligt om du upplever något av dessa nya symtom medan du tar Keppra.

## Barn och ungdomar

- Keppra ska inte användas till barn och ungdomar under 16 år som ensam behandling (monoterapi).

## Andra läkemedel och Keppra

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana.

Ta inte makrogol (ett läkemedel som används som laxermedel) en timme före och en timme efter att du har tagit levetiracetam eftersom det kan resultera i att levetiracetam förlorar sin effekt.

## Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Levetiracetam kan användas under graviditet, men endast om läkaren efter noggrant övervägande anser det vara nödvändigt.

Du ska inte avbryta din behandling utan att först diskutera detta med din läkare.

En risk för fosterskador hos ditt ofödda barn kan inte helt uteslutas. Två studier tyder inte på någon ökad risk för autism eller intellektuell funktionsnedsättning hos barn som föds av mödrar som behandlats med levetiracetam under graviditeten. Tillgängliga data om levetiracetams påverkan på neuroutvecklingen (utvecklingen av hjärnan) hos barn är dock begränsade.

Amning är inte rekommenderat under behandling.

## Körförmåga och användning av maskiner

Keppra kan försämra din förmåga att köra bil eller hantera verktyg eller maskiner eftersom det kan göra dig sömnig. Detta är mer troligt i början av behandlingen eller efter ökning av dosen. Du bör inte köra bil eller använda maskiner förrän det fastställts att din förmåga att utföra sådana aktiviteter inte påverkas.

### **Keppra innehåller natrium**

En maximal enstaka dos Keppra koncentrat innehåller 2,5 mmol (eller 57 mg) natrium (0,8 mmol (eller 19 mg) natrium per injektionsflaska). Detta motsvarar 2,85 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna. Detta bör beaktas om du har ordinerats saltfattig kost.

### **3. Hur Keppra ges**

En läkare eller sköterska ger dig Keppra som en intravenös infusion. Keppra ska ges två gånger om dagen, en gång på morgonen och en gång på kvällen, vid ungefär samma tid varje dag.

Den intravenösa formuleringen är ett alternativ till din orala administrering. Du kan byta från filmdragerade tabletter eller oral lösning till intravenös administrering eller omvänt, direkt utan dosjustering. Din totala dagliga dos och antal doseringstillfällen förblir identiska.

#### ***Tilläggsbehandling och ensam behandling (från 16 års ålder)***

##### **Vuxna ( $\geq 18$ år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger 50 kg eller mer:**

Rekommenderad dos: Mellan 1000 mg och 3000 mg varje dag.

När du börjar ta Keppra kommer din läkare att förskriva en **lägre dos** under 2 veckor innan du får den lägsta rekommenderade dagliga dosen.

##### **Dos till barn (4 till 11 år) och ungdomar (12 till 17 år) som väger mindre än 50 kg:**

Rekommenderad dos: Mellan 20 mg/kg kroppsvikt och 60 mg/kg kroppsvikt varje dag.

##### **Administreringssätt:**

Keppra är för intravenös användning.

Rekommenderad dos måste spädas ut i minst 100 ml kompatibel spädningsvätska och infunderas under 15 minuter.

För läkare och sjuksköterskor finns mer detaljerad instruktion för riktig användning av Keppra i avsnitt 6.

##### **Behandlingstid:**

- Det finns ingen erfarenhet av administrering av intravenöst levetiracetam under en längre period än 4 dagar.

##### **Om du slutar att använda Keppra:**

Om behandlingen med Keppra ska avslutas bör detta ske gradvis för att undvika en ökning av anfallen. Om din läkare beslutar att avsluta din behandling med Keppra kommer han/hon att instruera dig om hur behandlingen ska avslutas gradvis.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

#### **Tala omedelbart med din läkare eller uppsök närmaste akutmottagning om du upplever:**

- svaghet, svindelkänsla eller känner dig yr eller har svårigheter att andas eftersom detta kan vara tecken på en allvarlig allergisk (anafylaktisk) reaktion
- svullnad i ansikte, läppar, tunga och svalg (Quinckes ödem)
- influensaliknande symtom och utslag i ansiktet följt av ett utbrett utslag med feber, förhöjda nivåer av leverenzymmer som ses i blodprover, och en ökning av en typ av vita blodkroppar

(eosinofili), förstörade lymfkörtlar och påverkan på andra organ i kroppen (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms [DRESS])

- symtom såsom liten urinvolym, trötthet, illamående, kräkningar, förvirring och svullnad i ben, vristar eller fötter, eftersom detta kan vara ett tecken på plötsligt försämrade njurfunktion
- hudutslag som kan bilda blåsor och ser ut som små måltavlor (centrala mörka fläckar omgivna av ett blekare område med en mörk ring runt kanten) (*erythema multiforme*)
- ett omfattande hudutslag med blåsor och flagnande hud, särskilt runt munnen, näsan, ögonen och könsorganen (*Stevens-Johnsons syndrom*)
- en svårare form av hudutslag som orsakar hudavlossning på mer än 30% av kroppsytan (*toxisk epidermal nekrolys*)
- tecken på allvarliga mentala förändringar eller om någon i din omgivning upptäcker tecken på förvirring, dåsighet (sömnighet), amnesi (minnesförlust), försämrat minne (glömska), onormalt beteende eller andra neurologiska tecken inklusive ofrivilliga eller okontrollerade rörelser. Dessa kan vara symtom på encefalopati.

De oftast rapporterade biverkningarna är inflammation i näsa och/eller svalg, somnolens (sömnighet), huvudvärk, trötthet och yrsel. I början av behandlingen eller vid dosökning kan biverkningar såsom sömnighet, trötthet och yrsel vara mer vanliga. Dessa biverkningar borde emellertid minska med tiden.

**Mycket vanliga:** kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer

- inflammation i näsa och/eller svalg
- somnolens (sömnighet), huvudvärk

**Vanliga:** kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

- anorexi (förlorad aptit)
- depression, fientlighet eller aggression, ångest, sömnlöshet, nervositet eller irritabilitet
- kramper, balansstörningar, yrsel (känsla av instabilitet), dvala (brist på energi och entusiasm), tremor (ofrivilligt skakande)
- vertigo (känsla av rotation)
- hosta
- buksmärta, diarré, dyspepsi (magbesvär), kräkningar, illamående
- utslag
- kraftlöshet/utmattning (trötthet)

**Mindre vanliga:** kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer

- nedsatt antal blodplättar, nedsatt antal vita blodkroppar
- viktminskning, viktökning
- självmordsförsök, självmordstankar, mentala störningar, onormalt beteende, hallucinationer, ilska, förvirring, panikattack, känslomässig labilitet/humörsvägningar, upprördhet
- amnesi (minnesförlust), försämring av minnet (glömska), onormal koordination/ataxi (försämrade koordination av rörelserna), parestesi (stickningar), störning i uppmärksamheten (nedsatt koncentrationsförmåga)
- diplopi (dubbelseende), dimsyn
- förhöjda/onormala värden på leverfunktionstest
- håravfall, eksem, klåda
- muskelsvaghet, myalgi (muskelsmärta)
- skada

**Sällsynta:** kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer

- infektion
- nedsatt antal av alla typer av blodkroppar
- allvarliga allergiska reaktioner (DRESS, anafylaktisk reaktion [svår och allvarlig allergisk reaktion], angioödem [svullnad i ansikte, läppar, tunga och svalg])
- låga halter av natrium i blodet

- självmord, personlighetsstörningar (beteendeproblem), onormalt tänkande (långsamt tänkande, oförmåga till koncentration)
- delirium
- encefalopati (se delavsnittet ”Tala omedelbart med din läkare” för en detaljerad beskrivning av symtomen)
- anfallen kan förvärras eller ske oftare
- okontrollerbara muskelspasmer som påverkar huvud, bål, armar och ben, svårigheter att kontrollera rörelser, hyperkinesi (hyperaktivitet)
- förändrad hjärtrytm (elektrokardiogram)
- pankreatit
- leversvikt, hepatit
- hastigt försämrad njurfunktion
- hudutslag, som kan bilda blåsor och ser ut som små måltavlor (centrala mörka fläckar omgivna av ett blekare område med en mörk ring runt kanten) (*erythema multiforme*), ett omfattande hudutslag med blåsor och flagnande hud, särskilt runt munnen, näsan, ögonen och könsorganen (*Stevens-Johnsons syndrom*), och en svårare form som orsakar hudavlossning på mer än 30 % av kroppsytan (*toxisk epidermal nekrolis*)
- rabdomyolys (nedbrytning av muskelvävnad) förenat med förhöjt kreatinfosfokinas i blodet. Förekomsten är signifikant högre hos japanska patienter jämfört med hos icke-japanska patienter
- haltande gång eller svårigheter att gå
- kombination av feber, muskelstelhet, instabilt blodtryck och instabil puls, förvirring, nedsatt medvetandegrad (kan vara tecken på en störning som kallas malignt neuroleptikasyndrom). Förekomsten är signifikant högre hos japanska patienter jämfört med icke-japanska patienter.

**Mycket sällsynta:** kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer

- återkommande oönskade tankar eller förmimmelser eller ett tvång att göra någonting om och om igen (tvångssyndrom).

### Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Keppra ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och flaskan efter EXP:  
Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är levetiracetam. Varje ml innehåller 100 mg levetiracetam.  
Övriga innehållsämnen är: Natriumacetat, koncentrerad ättiksyra, natriumklorid, vatten för injektionsvätskor.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar:

Keppra koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat) är en klar, färglös vätska.

Keppra koncentrat till infusionsvätska, lösning är förpackat i pappkartong med 10 x 5 ml injektionsflaskor.

**Innehavare av godkännande för försäljning**

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

**Tillverkare**

UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgien

eller

Aesica Pharmaceuticals S.r.l., Via Praglia 15, I-10044 Pianezza, Italien.

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**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 (1) 291 80 00

**España**

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

**Polska**

UCB Pharma Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 696 99 20

**France**

UCB Pharma S.A.

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

**Portugal**

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda.

Tel: + 351 / 21 302 5300

**Hrvatska**

Medis Adria d.o.o.

Tel: + 385 (0) 1 230 34 46

**România**

UCB Pharma Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 300 29 04

**Ireland**

UCB (Pharma) Ireland Ltd.  
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

**Slovenija**

Medis, d.o.o.  
Tel: + 386 1 589 69 00

**Ísland**

UCB Nordic A/S  
Sími: + 45 / 32 46 24 00

**Slovenská republika**

UCB s.r.o., organizačná zložka  
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

**Italia**

UCB Pharma S.p.A.  
Tel: + 39 / 02 300 791

**Suomi/Finland**

UCB Pharma Oy Finland  
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

**Κύπρος**

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

**Denna bipacksedel ändrades senast {månad/AAAA}**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<https://www.ema.europa.eu>.

**Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:**

Bruksanvisning för rätt användning av Keppra finns i avsnitt 3.

En injektionsflaska Keppra koncentrat innehåller 500 mg levetiracetam (5 ml koncentrat på 100 mg/ml). Se tabell 1 för rekommenderad beredning och administrering av Keppra koncentrat för att uppnå en total daglig dos på 500 mg, 1000 mg, 2000 mg, eller 3000 mg uppdelat på två doser.

Tabell 1. Beredning och administrering av Keppra koncentrat

| Dos        | Uppdragningsvolym         | Volym<br>spädningsvätska | Infusionstid | Administrerings-<br>frekvens | Total<br>daglig dos |
|------------|---------------------------|--------------------------|--------------|------------------------------|---------------------|
| 250<br>mg  | 2,5 ml (halv 5 ml flaska) | 100 ml                   | 15 minuter   | Två gånger dagligen          | 500 mg/dag          |
| 500<br>mg  | 5 ml (en 5 ml flaska)     | 100 ml                   | 15 minuter   | Två gånger dagligen          | 1000<br>mg/dag      |
| 1000<br>mg | 10 ml (två 5 ml flaskor)  | 100 ml                   | 15 minuter   | Två gånger dagligen          | 2000<br>mg/dag      |
| 1500<br>mg | 15 ml (tre 5 ml flaskor)  | 100 ml                   | 15 minuter   | Två gånger dagligen          | 3000<br>mg/dag      |

Detta läkemedel är endast för engångsanvändning, all oanvänd lösning ska kasseras.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart efter spädning. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och -betingelser före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 till 8 °C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska betingelser.

Keppra koncentrat visades vara fysikaliskt kompatibelt och kemiskt stabilt när det blandades med följande spädningsvätskor under minst 24 timmar och förvarades i PVC-påsar vid kontrollerad rumstemperatur 15-25 °C.

Spädningsvätskor:

- Natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvätska, lösning
- Ringer-laktat injektionsvätska, lösning
- Dextros 50 mg/ml 5% injektionsvätska, lösning

#### **BILAGA IV**

### **VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING**

## **Vetenskapliga slutsatser**

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för levetiracetam är PRAC:s slutsatser följande:

Mot bakgrund av de tillgängliga uppgifterna från de observationella populationsbaserade registerstudierna med nyare information om risken för neurologiska utvecklingsstörningar hos barn som exponerats prenatalt för levetiracetam, drog PRAC slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller levetiracetam bör ändras i enlighet med detta.

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

### **Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning**

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för levetiracetam anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller levetiracetam är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ska ändras.