Keppra

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Keppra 100 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 100 mg levetiracetam.
Elke 5 ml injectieflacon bevat 500 mg levetiracetam.

Hulpstof met bekend effect:
Elke dosis bevat 19 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Heldere, kleurloze vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Keppra is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen en adolescenten vanaf 16 jaar met nieuw gediagnosticeerde epilepsie.

Keppra is geïndiceerd als adjuvante therapie

- voor de behandeling van partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 4 jaar met epilepsie.
- voor de behandeling van myoklonische aanvallen bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met juveniele myoklonische epilepsie.
- voor de behandeling van primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie.

Keppra concentraat is een alternatief voor patiënten wanneer orale toediening tijdelijk niet uitvoerbaar is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De behandeling met Keppra kan worden gestart met intraveneuze of orale toediening.
Omschakeling naar of van orale naar intraveneuze toediening kan zonder titreren direct plaatsvinden. De totale dagelijkse dosis en toedieningsfrequentie dienen te worden gehandhaafd.

Partieel beginnende epilepsieaanvallen
De aanbevolen dosis in een monotherapie (vanaf 16 jaar) en een adjuvante therapie is dezelfde; zie hieronder.

Alle indicaties

Volwassenen (≥ 18 jaar) en adolescenten (12 tot 17 jaar) met een gewicht van 50 kg of meer

De therapeutische aanvangsdosering bedraagt tweemaal daags 500 mg. Met deze dosering kan op de eerste dag van de behandeling worden begonnen. Een lagere begindosis van 250 mg tweemaal daags kan echter worden gegeven op basis van de beoordeling door de arts van vermindering van de aanvallen in vergelijking met mogelijke bijwerkingen. Deze dosis kan worden verhoogd tot 500 mg tweemaal daags na twee weken.
Afhankelijk van de klinische respons en de verdraagbaarheid kan de dagelijkse dosis worden verhoogd tot tweemaal daags 1500 mg. De dosis kan iedere twee tot vier weken worden verhoogd of verlaagd met tweemaal daags 250 mg of 500 mg.

Adolescenten (12 tot 17 jaar) die minder dan 50 kg wegen, en kinderen vanaf 4 jaar

De arts moet de meest geschikte farmaceutische vorm, leveringsvorm en sterkte voorschrijven op basis van gewicht, leeftijd en dosis. Zie de rubriek *Pediatrische patiënten* voor dosisaanpassingen op basis van het gewicht.

Duur van de behandeling
Er is geen ervaring met intraveneuze toediening van levetiracetam over een langere periode dan 4 dagen.

Stopzetting
Het wordt aanbevolen de dosering geleidelijk af te bouwen wanneer de behandeling met levetiracetam moet worden stopgezet (bijv. bij volwassenen en adolescenten met een gewicht van meer dan 50 kg: iedere twee tot vier weken een stapsgewijze verlaging met tweemaal daags 500 mg; bij kinderen en adolescenten met een gewicht van minder dan 50 kg: verlaging van de dosering dient de stapsgewijze verlaging van tweemaal daags 10 mg/kg iedere twee weken niet te overschrijden).

Speciale populaties

Ouderen (65 jaar en ouder)

Bij oudere patiënten met een verminderde nierfunctie wordt aanbevolen de dosis aan te passen (zie “Nierfunctiestoornis” hieronder).

Nierfunctiestoornis

De dagelijkse dosis moet individueel worden aangepast overeenkomstig de nierfunctie.

Voor het aanpassen van de dosis bij volwassen patiënten wordt verwezen naar onderstaande tabel. Om van deze doseringstabel gebruik te maken is een schatting noodzakelijk van de creatinineklaring (CL_{cr}) in ml/min van de patiënt. De CL_{cr} in ml/min bij volwassenen en adolescenten met een gewicht van 50 kg of meer kan geschat worden op basis van de serumcreatininewaarde (mg/dl) door middel van de volgende formule:

$$CL_{cr}\ (ml/min) = \frac{[140 - \text{leeftijd (jaren)}] \times \text{gewicht (kg)}}{\text{(x 0,85 voor vrouwen)}}$$

$$\text{72 x serumcreatinine (mg/dl)}$$

Daarna wordt de CL_{cr} voor wat betreft lichaamsoppervlak (BSA) als volgt aangepast:

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

Dosisaanpassing bij volwassen en adolescente patiënten met een gewicht van meer dan 50 kg en met een nierfunctiestoornis:

Groep	Creatinineklaring (ml/min/1,73 m^2)	Dosis en frequentie
Normaal	≥ 80	500 tot 1.500 mg tweemaal daags
Licht	50-79	500 tot 1.000 mg tweemaal daags
Matig	30-49	250 tot 750 mg tweemaal daags
Ernstig	< 30	250 tot 500 mg tweemaal daags
Patiënten met een nierziekte in het eindstadium die dialyse ondergaan (1)	-	500 tot 1.000 mg eenmaal daags (2)

(1) Op de eerste dag van een behandeling met levetiracetam wordt een oplaaddosis van 750 mg aanbevolen.
(2) Aansluitend op de dialyse wordt een aanvullende dosis van 250 tot 500 mg aanbevolen.

Bij kinderen met een nierfunctiestoornis dient de dosering van levetiracetam te worden aangepast op basis van de nierfunctie omdat de klaring van levetiracetam gerelateerd is aan de nierfunctie. Deze aanbeveling is gebaseerd op een studie bij volwassen patiënten met een nierfunctiestoornis.

De CL_{cr} in ml/min/1,73 m^2 bij jonge adolescenten en kinderen kan geschat worden op basis van de serumcreatininewaarde (mg/dl) door middel van de volgende formule (Schwartz formule):

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

ks = 0,55 voor kinderen jonger dan 13 jaar en voor adolescente vrouwen; ks=0,7 voor adolescente mannen

Dosisaanpassing bij kinderen en adolescente patiënten met een gewicht van minder dan 50 kg en met een nierfunctiestoornis:

Groep	Creatinineklaring (ml/min/1,73 m^2)	Dosis en frequentie
		Kinderen vanaf 4 jaar en adolescenten met een gewicht van minder dan 50 kg
Normaal	≥ 80	10 tot 30 mg/kg (0,10 tot 0,30 ml/kg) tweemaal daags
Licht	50-79	10 tot 20 mg/kg (0,10 tot 0,20 ml/kg) tweemaal daags
Matig	30-49	5 tot 15 mg/kg (0,05 tot 0,15 ml/kg) tweemaal daags
Ernstig	< 30	5 tot 10 mg/kg (0,05 tot 0,10 mg/ml) tweemaal daags
Patiënten met een nierziekte in het eindstadium die dialyse ondergaan	--	10 tot 20 mg/kg (0,10 tot 0,20 ml/kg) eenmaal daags (1) (2)

(1) Op de eerste dag van de behandeling met levetiracetam wordt een oplaaddosis van 15 mg/kg (0,15 ml/kg) aanbevolen.
(2) Na dialyse wordt een supplementaire dosis van 5 tot 10 mg/kg (0,05 tot 0,10 ml/kg) aanbevolen.

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis hoeft de dosis niet te worden aangepast. Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis kan de creatinineklaring de mate van nierinsufficiëntie onderschatten. Daarom wordt aanbevolen bij een creatinineklaring < 60 ml/min/1,73 m^2 de dagelijkse onderhoudsdosering met 50% te verminderen.

Pediatrische patiënten

De arts dient, in overeenstemming met leeftijd, gewicht en dosis, de meest geschikte farmaceutische toedieningsvorm en sterkte voor te schrijven.

Monotherapie

Bij kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar is de veiligheid en werkzaamheid van Keppra als monotherapie niet vastgesteld.
Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Adolescenten (16 en 17 jaar oud) met een gewicht van 50 kg of meer en met partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie met recent vastgestelde epilepsie.
Raadpleeg de bovenstaande subrubriek over *Volwassenen (18 jaar en ouder) en adolescenten (12 tot 17 jaar) met een gewicht van 50 kg of meer*.

Add-on therapie bij kinderen van 4 tot 11 jaar en adolescenten (12 tot 17 jaar) met een gewicht van minder dan 50 kg

De therapeutische aanvangsdosering bedraagt tweemaal daags 10 mg/kg.
Afhankelijk van de klinische respons en de verdraagbaarheid kan de dosis verhoogd worden tot tweemaal daags 30 mg/kg. Dosisaanpassingen mogen niet hoger zijn dan stapsgewijze verhogingen of verlagingen van tweemaal daags 10 mg/kg iedere twee weken. Voor alle indicaties moet de laagste effectieve dosis worden gebruikt.

Bij alle indicaties is de dosis voor kinderen van 50 kg of meer dezelfde als voor volwassenen.
Raadpleeg voor alle indicaties de bovenstaande subrubriek over *Volwassenen (18 jaar en ouder) en adolescenten (12 tot 17 jaar) met een gewicht van 50 kg of meer*.
Aanbevelingen voor dosering bij kinderen en adolescenten:

Gewicht	Aanvangsdosering: 10 mg/kg tweemaal daags	Maximale dosering: 30 mg/kg tweemaal daags
15 kg(1)	150 mg tweemaal daags	450 mg tweemaal daags
20 kg(1)	200 mg tweemaal daags	600 mg tweemaal daags
25 kg	250 mg tweemaal daags	750 mg tweemaal daags
Vanaf 50 kg(2)	500 mg tweemaal daags	1500 mg tweemaal daags

(1) Kinderen met een gewicht van 25 kg of minder dienen bij voorkeur de behandeling te beginnen met Keppra 100 mg/ml drank.
(2) De dosering bij kinderen en adolescenten met een gewicht van 50 kg of meer is gelijk aan die bij volwassenen.

Add-on therapie bij zuigelingen en kinderen jonger dan 4 jaar

Bij zuigelingen en kinderen jonger dan 4 jaar is de veiligheid en werkzaamheid van Keppra concentraat voor oplossing voor infusie niet vastgesteld. Op dit moment beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2, maar aanbevelingen voor een dosering kunnen niet worden gedaan.

Wijze van toediening
Keppra concentraat is alleen bestemd voor intraveneus gebruik en de aanbevolen dosis dient te worden verdund in ten minste 100 ml van een verenigbaar verdunningsmiddel en dient intraveneus te worden toegediend als een 15 minuten intraveneus infuus (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of andere pyrrolidonderivaten of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Nierfunctiestoornis
Bij toediening van levetiracetam aan patiënten met een nierfunctiestoornis kan een aanpassing van de dosis noodzakelijk zijn. Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis wordt aanbevolen de nierfunctie te bepalen alvorens de dosis te bepalen (zie rubriek 4.2).

Acuut nierletsel
Het gebruik van levetiracetam is zeer zelden met acuut nierletsel geassocieerd. Het tijdstip van aanvang varieert van enkele dagen tot meerdere maanden.

Aantal bloedcellen
Zeldzame gevallen van een verminderd aantal bloedcellen (neutropenie, agranulocytose, leukopenie, trombocytopenie en pancytopenie) zijn beschreven in verband met de toediening van levetiracetam, in het algemeen bij aanvang van de behandeling. Een volledige telling van het aantal bloedcellen wordt aangeraden bij patiënten met een aanzienlijke zwakte, pyrexie, recidieve infecties of stollingsstoornissen (rubriek 4.8).

Zelfmoord
Zelfmoord, zelfmoordpoging, zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag zijn gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met anti-epileptica (waaronder levetiracetam). Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken met anti-epileptica heeft een klein toegenomen risico op zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag aangetoond. Het mechanisme van dit risico is niet bekend.

Patiënten dienen derhalve gecontroleerd te worden op verschijnselen van depressie en/of zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag en een juiste behandeling dient te worden overwogen.
Patiënten (en verzorgers van patiënten) moet worden geadviseerd medisch advies in te winnen wanneer zich verschijnselen van depressie en/of zelfmoordgedachten of zelfmoordgedrag voordoen.

Abnormale en agressieve gedragingen
Levetiracetam kan leiden tot psychotische symptomen en gedragsmatige afwijkingen, zoals prikkelbaarheid en agressiviteit. Patiënten die worden behandeld met levetiracetam moeten worden gecontroleerd op het ontwikkelen van psychiatrische symptomen die duiden op belangrijke veranderingen in stemming en/of persoonlijkheid. Als dergelijke gedragingen worden waargenomen, dient aanpassen van de behandeling of geleidelijke stopzetting overwogen te worden. Indien stoppen met de behandeling wordt overwogen, raadpleeg rubriek 4.2.

Verergering van aanvallen
Zoals met andere soorten anti-epileptica, kan levetiracetam in zeldzame gevallen de frequentie en ernst van aanvallen doen verergeren. Dit paradoxale effect werd meestal gemeld binnen de eerste maand na het begin van het gebruik van levetiracetam of verhoging van de dosis. Het was omkeerbaar na stopzetting van het geneesmiddel of verlaging van de dosis. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om onmiddellijk hun arts te raadplegen in het geval van een verergering van epilepsie.
Het ontbreken van werkzaamheid of verergering van aanvallen is bijvoorbeeld gemeld bij patiënten met epilepsie die samenhangt met mutaties van het spanningsafhankelijke natriumkanaal, alfa-subeenheid 8 (SCN8A).

Verlenging van het QT-interval op het elektrocardiogram
Zeldzame gevallen van verlenging van het QT-interval op het ecg zijn waargenomen tijdens de postmarketingsurveillance. Levetiracetam moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een verlenging van het QTc-interval, bij patiënten gelijktijdig behandeld met geneesmiddelen die invloed hebben op het QTc-interval of bij patiënten met reeds bestaande hartziekte of verstoringen van de elektrolytenbalans.

Pediatrische patiënten
Beschikbare gegevens bij kinderen duiden niet op invloed op de groei en de puberteit. Bij kinderen blijven langetermijneffecten op leren, intelligentie, groei, endocriene functie, puberteit en de vruchtbaarheid echter onbekend.

Hulpstoffen
Dit geneesmiddel bevat 2,5 mmol (of 57 mg) natrium per maximale eenmalige dosis (0,8 mmol (of 19 mg) per injectieflacon), overeenkomend met 2,85% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene. Patiënten met een natrium-arm dieet dienen hiermee rekening te houden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Anti-epileptica
Pre-marketing gegevens afkomstig uit klinische studies uitgevoerd met volwassenen duiden erop dat levetiracetam de serumconcentraties van bestaande anti-epileptica (fenytoïne, carbamazepine, valproïnezuur, fenobarbital, lamotrigine, gabapentine en primidon) niet beïnvloedt en dat deze anti-epileptica de farmacokinetiek van levetiracetam niet beïnvloeden.

Zoals bij volwassenen is er bij pediatrische patiënten, die tot 60 mg/kg levetiracetam per dag innamen, geen bewijs voor klinisch significante geneesmiddeleninteracties.
Een retrospectieve beoordeling van farmacokinetische interacties bij kinderen en adolescenten met epilepsie (4 tot 17 jaar) bevestigde dat adjuvante therapie met oraal toegediend levetiracetam geen invloed had op de steady-state serumconcentraties van gelijktijdig toegediend carbamazepine en valproaat. Gegevens suggereren echter een 20% hogere klaring van levetiracetam bij kinderen die enzym-inducerende anti-epileptica gebruiken. Een dosisaanpassing is niet vereist.

Probenecide
Aangetoond werd dat probenecide (viermaal daags 500 mg), een middel dat de renale tubulaire secretie blokkeert, de renale klaring remt van de primaire metaboliet maar niet van levetiracetam. Niettemin blijft de concentratie van deze metaboliet laag.

Methotrexaat
Van gelijktijdige toediening van levetiracetam en methotrexaat is gerapporteerd dat dit de klaring van methotrexaat verminderde. Het resulteerde in een verhoogde/verlengde methotrexaatbloedspiegel tot potentieel toxische niveaus. De gehaltes methotrexaat en levetiracetam moeten nauwkeurig gecontroleerd worden bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met beide geneesmiddelen.

Orale contraceptiva en andere farmacokinetische interacties
Levetiracetam in een dosering van 1.000 mg per dag had geen invloed op de farmacokinetiek van orale contraceptiva (ethinyloestradiol en levonorgesterol); endocriene parameters (luteïniserend hormoon en progesteron) werden niet veranderd. Levetiracetam in een dosering van 2.000 mg per dag had geen invloed op de farmacokinetiek van digoxine en warfarine; de protrombine-tijden werden niet veranderd. Gelijktijdige toediening met digoxine, orale contraceptiva en warfarine beïnvloedde de farmacokinetiek van levetiracetam niet.

Alcohol
Er zijn geen gegevens beschikbaar over de interactie van levetiracetam met alcohol.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen
Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen advies van een specialist te krijgen. Behandeling met levetiracetam moet worden herzien wanneer een vrouw zwanger wil worden. Zoals met alle anti-epileptica moet plotseling staken van de behandeling met levetiracetam worden vermeden, aangezien dit kan leiden tot doorbraakaanvallen die ernstige gevolgen kunnen hebben voor de vrouw en het ongeboren kind. Indien mogelijk dient de voorkeur te worden gegeven aan monotherapie, omdat behandeling met meerdere anti-epileptica gepaard kan gaan met een hoger risico op aangeboren afwijkingen dan monotherapie, afhankelijk van de gelijktijdig gebruikte anti-epileptica.

Zwangerschap
Een grote hoeveelheid postmarketinggegevens van zwangere vrouwen die blootgesteld werden aan levetiracetam als monotherapie (meer dan 1800 vrouwen, van wie er meer dan 1500 blootgesteld werden in het eerste trimester) duidt niet op een verhoging van het risico op ernstige aangeboren afwijkingen. Er is beperkt bewijs beschikbaar over de neurologische ontwikkeling van kinderen die *in utero* waren blootgesteld aan levetiracetam als monotherapie. Gegevens van twee observationele, op populatie gebaseerde registeronderzoeken die grotendeels met dezelfde verzameling gegevens uit de Noordse landen zijn uitgevoerd en die betrekking hebben op meer dan 1.000 kinderen van vrouwen met epilepsie die prenataal waren blootgesteld aan levetiracetam als monotherapie, duiden niet op een verhoogd risico van autismespectrumstoornissen of verstandelijke beperkingen in vergelijking met kinderen van vrouwen met epilepsie die niet *in utero* waren blootgesteld aan een anti-epilepticum. De gemiddelde tijd tot het vervolgonderzoek was korter voor kinderen in de levetiracetam-groep dan voor de groep kinderen die niet waren blootgesteld aan een anti-epilepticum (bv. 4,4 jaar versus 6,8 jaar volgens een van die onderzoeken). Levetiracetam kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt, indien het na zorgvuldige beoordeling klinisch noodzakelijk wordt geacht. In dat geval wordt de laagste effectieve dosis aanbevolen.

Fysiologische veranderingen tijdens de zwangerschap zijn van invloed op de concentratie van levetiracetam. Tijdens de zwangerschap zijn verlaagde plasmaconcentraties van levetiracetam waargenomen. Deze daling is meer uitgesproken tijdens het derde trimester (tot 60% van de baseline concentratie vóór de zwangerschap). Bij zwangere vrouwen die behandeld worden met levetiracetam, moet een passende klinische behandeling worden gewaarborgd.

Borstvoeding
Levetiracetam wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daarom wordt het geven van borstvoeding niet aanbevolen.
Indien een behandeling met levetiracetam noodzakelijk is tijdens de periode dat borstvoeding wordt gegeven, dient de verhouding tussen het voordeel en het risico van de behandeling te worden afgewogen tegen het belang van het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid
In dieronderzoek werd geen invloed op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3). Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar. Het potentiële risico bij de mens is onbekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Levetiracetam heeft een geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.
Vanwege een mogelijk verschillende individuele gevoeligheid kunnen sommige patiënten voornamelijk bij de aanvang van de behandeling of bij het verhogen van de dosis last krijgen van somnolentie of andere aan het centraal zenuwstelsel gerelateerde symptomen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten die aangeleerde vaardigheden moeten uitvoeren, zoals het besturen van voertuigen of het bedienen van machines. Patiënten wordt aangeraden niet te rijden of machines te bedienen totdat is vastgesteld dat hun vermogen om dergelijke activiteiten uit te voeren niet aangetast is.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen waren nasofaryngitis, somnolentie, hoofdpijn, vermoeidheid en duizeligheid. Het hieronder vermelde bijwerkingenprofiel is gebaseerd op de analyse van het geheel aan gegevens verkregen uit placebogecontroleerde klinische onderzoeken waarbij alle indicaties werden onderzocht en in totaal 3416 patiënten werden behandeld met levetiracetam. Deze gegevens zijn aangevuld met het gebruik van levetiracetam in corresponderende open-label extensieonderzoeken en met de post-marketingervaring. Het veiligheidsprofiel van levetiracetam is in het algemeen gelijk voor de verschillende leeftijdsgroepen (volwassenen en pediatrische patiënten) en voor de verschillende goedgekeurde epilepsie-indicaties. Aangezien er sprake was van een beperkte intraveneuze blootstelling aan Keppra en aangezien de orale en intraveneuze vormen bio-equivalent zijn, steunt de veiligheidsinformatie van intraveneus gebruik van Keppra op die van oraal gebruikt Keppra.

Tabellarisch gerangschikte bijwerkingen

Bijwerkingen afkomstig uit klinische studies (volwassenen, adolescenten, kinderen en zuigelingen > 1 maand) en uit de post-marketingervaring worden per systeem/orgaanklasse en frequentie weergegeven in onderstaande tabel. Bijwerkingen worden gerangschikt naar afnemende ernst en hun frequentie wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000) en zeer zelden (<1/10.000).

Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA	**Frequentie volgens MedDRA**				
	Zeer vaak	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Zeer zelden**
Infecties en parasitaire aandoeningen	Nasofaryngitis			Infectie	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Trombocytopenie, leukopenie	Pancytopenie, neutropenie, agranulocytose	
Immuunsysteemaandoeningen				Geneesmiddelgerelateerde huiduitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)(1), Overgevoeligheid (waaronder angio-oedeem en anafylaxie)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexia	Gewichtsafname, gewichtstoename	Hyponatriëmie	
Psychische stoornissen		Depressie, vijandigheid / agressie, angst, insomnia, zenuwachtigheid/ prikkelbaarheid	Zelfmoordpoging, zelfmoordgedachten, psychotische stoornis, abnormaal gedrag, hallucinatie, boosheid, verwardheids-toestand, paniekaanval, emotionele labiliteit / stemmingswisselingen, agitatie	Zelfmoord, persoonlijk-heidsstoornis, abnormaal denken, delirium	Obsessief-compulsieve stoornis(2)

Zenuwstelselaandoeningen	Somnolentie, hoofdpijn	Convulsie, evenwichts-stoornis, duizeligheid, lethargie, tremor	Amnesie, geheugenstoornis, afwijkende coördinatie/ataxie, paresthesie, aandachtsstoornis	Choreoathetose, dyskinesie, hyperkinesie, loopstoornis, encefalopathie, ververgering van de aanvallen, maligne neuroleptica-syndroom(3)	
Oogaandoeningen			Diplopie, wazig zien		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Vertigo			
Hartaandoeningen				Elektrocardiogram verlengd QT-interval	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Hoest			
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Abdominale pijn, diarree, dyspepsie, braken, misselijkheid		Pancreatitis	
Lever- en galaandoeningen			Afwijkende leverfunctietest	Leverfalen, hepatitis	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Rash	Alopecia, eczeem, pruritus	Toxische epidermale necrolyse,Stevens-Johnson-syndroom,erythema multiforme	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Spierzwakte, myalgie	Rabdomyolyse en bloed creatinefosfokinase verhoogd(3)	
Nier- en urinewegaandoeningen				Acuut nierletsel	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen		Asthenie/ vermoeidheid			
Letsels, intoxicaties en verrichtings-complicaties			Letsel		

(1) Zie omschrijving bijzondere bijwerkingen.
(2) Zeer zelden optredende gevallen van het ontwikkelen van obsessief-compulsieve stoornissen (OCS) bij patiënten met een onderliggende geschiedenis van OCS of psychiatrische stoornissen zijn waargenomen tijdens de postmarketingsurveillance.
(3) Prevalentie is beduidend hoger bij Japanse patiënten in vergelijking met niet-Japanse patiënten.

Omschrijving bijzondere bijwerkingen

Multi-orgaanovergevoeligheidsreacties
Multi-orgaanovergevoeligheidsreacties (ook bekend als geneesmiddelgerelateerde reactie met eosinofilie en systemische symptomen [DRESS]) zijn zelden gemeld bij patiënten behandeld met levetiracetam. Klinische manifestaties kunnen zich 2 tot 8 weken na aanvang van de behandeling ontwikkelen. Deze reacties hebben wisselende manifestaties, maar presenteren over het algemeen met koorts, huiduitslag, gezichtsoedeem, lymfadenopathie, hematologische afwijkingen en kunnen gepaard gaan met betrokkenheid van verschillende orgaansystemen, voornamelijk de lever. Bij een vermoeden van multi-orgaanovergevoeligheidsreactie bestaat, moet gestopt worden met levetiracetam.

Het risico op anorexia is hoger wanneer levetiracetam gelijktijdig wordt toegediend met topiramaat.
In een aantal gevallen van alopecia werd herstel waargenomen nadat levetiracetam werd stopgezet.
In sommige gevallen van pancytopenie werd beenmergdepressie vastgesteld.

Gevallen van encefalopathie kwamen in het algemeen voor bij aanvang van de behandeling (na enkele dagen tot enkele maanden) en waren omkeerbaar na stopzetting van de behandeling.

Pediatrische patiënten

In placebogecontroleerde en open-label extensieonderzoeken bij patiënten van 1 maand tot 4 jaar werden in totaal 190 patiënten behandeld met levetiracetam. Van deze patiënten werden er zestig behandeld met levetiracetam in placebogecontroleerde onderzoeken. In placebogecontroleerde en open-label extensieonderzoeken bij patiënten van 4 tot 16 jaar werden in totaal 645 patiënten behandeld met levetiracetam. Van deze patiënten

werden er 233 behandeld met levetiracetam in placebogecontroleerde onderzoeken. Voor beide pediatrische leeftijdsgroepen werden deze gegevens aangevuld met post-marketingervaring van het gebruik van levetiracetam.

Bovendien werden 101 zuigelingen jonger dan 12 maanden blootgesteld tijdens een post authorization safety studie (PASS). Voor levetiracetam werden geen nieuwe veiligheidsrisico's geïdentificeerd voor zuigelingen jonger dan 12 maanden met epilepsie.

Het bijwerkingenprofiel van levetiracetam is in het algemeen gelijk voor de verschillende leeftijdsgroepen en de verschillende goedgekeurde epilepsie-indicaties. Bij pediatrische patiënten waren in placebogecontroleerde onderzoeken de veiligheidsgegevens in overeenstemming met het veiligheidsprofiel van levetiracetam bij volwassenen, met uitzondering van gedrags- en psychiatrische bijwerkingen, die vaker voorkwamen bij kinderen dan bij volwassenen. Bij kinderen en adolescenten van 4 tot 16 jaar werden braken (zeer vaak, 11,2%), agitatie (vaak, 3,4%), stemmingswisselingen (vaak, 2,1%), emotionele labiliteit (vaak, 1,7%), agressie (vaak, 8,2%), abnormaal gedrag (vaak, 5,6%) en lethargie (vaak, 3,9%) frequenter gerapporteerd dan in andere leeftijdsgroepen of in het algemene veiligheidsprofiel. Bij zuigelingen en kinderen van 1 maand tot jonger dan 4 jaar werden prikkelbaarheid (zeer vaak, 11,7%) en afwijkende coördinatie (vaak, 3,3%) frequenter gerapporteerd dan in andere leeftijdsgroepen of in het algemene veiligheidsprofiel.

In een dubbelblind, placebogecontroleerde pediatrische veiligheidsstudie met een "non-inferiority" opzet werden bij kinderen van 4 tot 16 jaar met partieel beginnende aanvallen de cognitieve en neuropsychologische effecten van levetiracetam bepaald. Geconcludeerd werd dat Keppra in de per protocol behandelde populatie niet verschilde ("non-inferior") van placebo met betrekking tot de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van de Leiter-R Attention en Memory, Memory Screen Composite score. Bij met levetiracetam behandelde patiënten duidden de uitkomsten met betrekking tot gedrag en emotioneel functioneren op een verergering van agressief gedrag, zoals gemeten op een gestandaardiseerde en systematische manier, waarbij gebruik werd gemaakt van een gevalideerd instrument (CBCL – Achenbach Child Behavior Checklist). Echter, proefpersonen die levetiracetam namen tijdens een langetermijn open label vervolgonderzoek ervoeren in het algemeen geen verslechtering in hun gedrag en emotioneel functioneren; met name de mate van agressief gedrag was niet erger dan tijdens de uitgangssituatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Somnolentie, agitatie, agressie, verminderd bewustzijnsniveau, respiratoire depressie en coma werden waargenomen na een overdosering van Keppra.

Behandeling van overdosering

Er is geen specifiek antidotum voor levetiracetam. De behandeling van een overdosering is symptomatisch, waarbij hemodialyse kan worden overwogen. Het dialyse-extractie rendement bedraagt 60% voor levetiracetam en 74% voor de primaire metaboliet.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica, andere anti-epileptica, ATC code: N03AX14.

De werkzame stof levetiracetam is een pyrrolidonderivaat (de S-enantiomeer van alfa-ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine-acetamide) en chemisch niet verwant aan de bestaande anti-epileptisch werkzame stoffen.

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van levetiracetam is nog niet volledig opgehelderd. *In vitro* en *in vivo* experimenten doen vermoeden dat levetiracetam geen invloed heeft op de fundamentele karakteristieken van de cel en de normale neurotransmissie.

In vitro studies tonen aan dat levetiracetam de intraneuronale Ca^{2+} concentraties beïnvloedt door een gedeeltelijke inhibitie van N-type Ca^{2+} kanalen en door een vermindering van de afgifte van intraneuronaal Ca^{2+}. Daarnaast heeft levetiracetam de door zink en b-carbolines geïnduceerde verminderde gevoeligheid van GABA- en glycine kanalen gedeeltelijk op. Bovendien tonen *in vitro* studies aan dat levetiracetam bindt aan een specifieke plaats in het hersenweefsel van knaagdieren. Deze bindingsplaats is het synaptische vesikel eiwit 2A waarvan wordt aangenomen dat het betrokken is bij de vesikel fusie en de exocytose van neurotransmitters. De bindingsaffiniteit van levetiracetam en hieraan verwante analogen aan het synaptische vesikel eiwit 2A correleert met de potentie van levetiracetam en deze analogen tot anti-aanvals bescherming in het audiogenetische muismodel voor epilepsie. Deze bevinding doet vermoeden dat de interactie tussen levetiracetam en het synaptische vesikel eiwit 2A schijnt bij te dragen aan het anti-epileptische werkingsmechanisme van het geneesmiddel.

Farmacodynamische effecten

Levetiracetam induceert een krachtige aanvalsbescherming in een breed scala van diermodellen van zowel partieel als primair gegeneraliseerde aanvallen, zonder dat het een pro-convulsief effect bezit. De primaire metaboliet is inactief.
De werkzaamheid bij de mens in zowel partiële als gegeneraliseerde epileptische aandoeningen (epileptiforme ontlading/fotoparoxismale respons) heeft het brede farmacologische profiel van levetiracetam bevestigd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Adjuvante therapie bij de behandeling van partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 4 jaar met epilepsie.

De werkzaamheid van levetiracetam bij volwassenen is aangetoond in 3 dubbelblinde, placebo-gecontroleerde onderzoeken waarin 1.000 mg, 2.000 mg of 3.000 mg/dag werd gegeven, verdeeld over 2 doses, met een behandelingsduur van maximaal 18 weken. Uit een gecombineerde analyse bleek dat het percentage patiënten dat een afname van het aantal partieel beginnende aanvallen per week van 50% of meer ten opzichte van de basislijn bereikte met een stabiele dosis (12/14 weken) respectievelijk 27,7%, 31,6% en 41,3% bedroeg voor patiënten die 1.000, 2.000 of 3.000 mg levetiracetam kregen en 12,6% voor patiënten die placebo kregen.

Pediatrische patiënten

Bij pediatrische patiënten (4 tot 16 jaar) is de werkzaamheid van levetiracetam vastgesteld in een dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek met 198 patiënten en met een behandelingsduur van 14 weken. In dit onderzoek kregen de patiënten een vaste dosis levetiracetam van 60 mg/kg/dag, verdeeld over twee doses per dag.
Bij 44,6% van de patiënten die werden behandeld met levetiracetam en bij 19,6% van de patiënten die placebo kregen, nam het aantal partieel beginnende aanvallen per week af met 50% of meer ten opzichte van de basislijn. Bij voortgezette langetermijnbehandeling was 11,4% van de patiënten ten minste 6 maanden, en 7,2% ten minste 1 jaar vrij van aanvallen.
35 zuigelingen jonger dan 1 jaar met partieel beginnende aanvallen, van wie slechts 13 kinderen jonger dan 6 maanden, werden blootgesteld in placebogecontroleerde klinische onderzoeken.

Monotherapie bij de behandeling van partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij patiënten vanaf 16 jaar met nieuw gediagnosticeerde epilepsie.

De werkzaamheid van levetiracetam als monotherapie is aangetoond in een dubbelblind "non-inferiority" onderzoek in parallelle groepen, waarbij het middel werd vergeleken met carbamazepine met vertraagde afgifte (CR) bij 576 patiënten van 16 jaar en ouder met nieuw of recent gediagnosticeerde epilepsie. De patiënten moesten ofwel niet-geprovoceerde partiële aanvallen hebben ofwel alleen gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen. De patiënten werden willekeurig ingedeeld in een groep die 400 – 1200 mg carbamazepine-CR per dag kreeg of een groep die 1.000 – 3.000 mg levetiracetam per dag kreeg. De behandelingsduur was, afhankelijk van de respons, maximaal 121 weken.
Bij 73,0% van de met levetiracetam behandelde patiënten en 72,8% van de met carbamazepine-CR behandelde patiënten werd een periode van 6 maanden vrij van aanvallen bereikt; het gecorrigeerde absolute verschil tussen de behandelingen was 0,2% (95% CI: -7,8 8,2). Meer dan de helft van de proefpersonen bleef 12 maanden vrij van aanvallen (respectievelijk 56,6% en 58,5% van de personen die levetiracetam en carbamazepine-CR kregen).

In een onderzoek dat een weerspiegeling was van de klinische praktijk, kon bij een beperkt aantal patiënten die reageerden op de adjuvante behandeling met levetiracetam (36 van de 69 volwassen patiënten) de begeleidende anti-epileptische medicatie worden stopgezet.

Adjuvante therapie bij de behandeling van myoklonische aanvallen bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met juveniele myoklonische epilepsie.

Bij patiënten van 12 jaar en ouder met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie met myoklonische aanvallen in verschillende syndromen is de werkzaamheid van levetiracetam vastgesteld in een dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek met een duur van 16 weken. De meeste patiënten hadden juveniele myoklonische epilepsie.
In dit onderzoek werd 3.000 mg levetiracetam per dag gegeven, verdeeld over 2 doses.
Bij 58,3% van de patiënten die werden behandeld met levetiracetam en bij 23,3% van de patiënten die placebo kregen, nam het aantal dagen met myoklonische aanvallen per week af met 50% of meer. Bij voortgezette langetermijnbehandeling was 28,6% van de patiënten gedurende ten minste 6 maanden vrij van myoklonische aanvallen en was 21,0% gedurende ten minste 1 jaar vrij van myoklonische aanvallen.

Adjuvante therapie bij de behandeling van primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie.

Bij volwassenen, adolescenten en een beperkt aantal kinderen met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie met primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische (PGTC) aanvallen in verschillende syndromen (juveniele myoklonische epilepsie, juveniele epilepsie met absences, kinderepilepsie met absences of epilepsie met Grand Mal aanvallen bij ontwaken) is de werkzaamheid van levetiracetam vastgesteld in een dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek van 24 weken. In dit onderzoek werd aan volwassenen en adolescenten 3.000 mg levetiracetam per dag gegeven en aan kinderen 60 mg/kg/dag, beide verdeeld over 2 doses.
Bij 72,2% van de patiënten die werden behandeld met levetiracetam en bij 45,2% van de patiënten die placebo kregen, nam de frequentie van PGTC-aanvallen per week af met 50% of meer. Bij voortgezette langetermijnbehandeling was 47,4% van de patiënten gedurende ten minste 6 maanden vrij van tonisch-klonische aanvallen en was 31,5% gedurende ten minste 1 jaar vrij van tonisch-klonische aanvallen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het farmacokinetisch profiel is bepaald na orale toediening. Een eenmalige dosis van 1500 mg levetiracetam verdund in 100 ml van een verenigbaar verdunningsmiddel en intraveneus per infuus toegediend gedurende 15 minuten is bio-equivalent aan 1500 mg levetiracetam (drie tabletten van 500 mg) oraal ingenomen.

Er hebben evaluaties plaatsgevonden van de intraveneuze toediening van doses tot 4000 mg, verdund in 100 ml natriumchloride 0.9% en per infuus gedurende 15 minuten toegediend en van doses tot 2500 mg, verdund in 100 ml natriumchloride 0.9% en per infuus gedurende 5 minuten toegediend. Het farmacokinetische profiel en het veiligheidsprofiel duiden niet op enig reden tot bezorgdheid.

Levetiracetam is een sterk oplosbare en permeabele stof. Het farmacokinetische profiel is lineair met weinig *intra*- en *inter*individuele proefpersoonvariabiliteit. Na herhaalde toediening is er geen wijziging van de klaring. Het niet-tijdgebonden farmacokinetisch profiel van levetiracetam werd ook bevestigd na een tweemaal daagse intraveneuze infusie van 1500 mg gedurende 4 dagen.
Er zijn geen aanwijzingen voor enige relevante geslachts-, ras- of circadiaanse verschillen.
Bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten met epilepsie is het farmacokinetische profiel vergelijkbaar.

Volwassenen en adolescenten

Distributie

De piek plasma concentratie (C_{max}), waargenomen bij 17 proefpersonen na een eenmalige intraveneuze dosis van 1500 mg en gedurende 15 minuten per infusie toegediend bedroeg 51 ± 19 µg/ml (aritmetisch gemiddelde ± standaard deviatie).

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de weefselverdeling bij de mens.
Noch levetiracetam noch de primaire metaboliet worden in belangrijke mate gebonden aan plasma-eiwitten (< 10%).
Het verdelingsvolume van levetiracetam bedraagt ongeveer 0,5 tot 0,7 l/kg. Deze waarde ligt dicht bij het totale watervolume van het lichaam.

Biotransformatie

Levetiracetam wordt bij de mens niet extensief gemetaboliseerd. De belangrijkste stofwisselingsroute (24% van de dosis) bestaat uit een enzymatische hydrolyse van de acetamide-groep. De productie van de primaire metaboliet ucb L057 wordt niet beïnvloed door de levercytochroom-P_{450}-iso-enzymen. In een groot aantal weefsels, inclusief bloedcellen, was hydrolyse van de acetamide-groep aantoonbaar. De metaboliet ucb L057 is farmacologisch inactief.

Er werden ook twee onbelangrijke metabolieten geïdentificeerd. De ene ontstaat door hydroxylering van de pyrrolidine-ring (1,6% van de dosis) en de andere door het opengaan van de pyrrolidine-ring (0,9% van de dosis). Andere, niet geïdentificeerde componenten maakten voor 0,6% deel uit van de dosis.

Noch voor levetiracetam of voor de primaire metaboliet was *in vivo* sprake van een enantiomere interconversie.

In vitro is aangetoond dat levetiracetam en de primaire metaboliet geen remming veroorzaken van de belangrijkste menselijke levercytochroom-P_{450}-iso-enzymen (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 1A2), glucuronyltransferase (UGT1A1 en UGT1A6), en de activiteit van epoxidehydroxylase. Daarnaast heeft levetiracetam geen effect op de *in vitro* glucuronidatie van valproïnezuur.
In in cultuur gebrachte menselijke hepatocyten had levetiracetam weinig tot geen effect op CYP1A2, SULTIE1 of UGT1A1. Levetiracetam veroorzaakte een lichte inductie van CYP2B6 en CYP3A4. Data uit *in vitro* onderzoek en *in vivo* interactiedata bij orale contraceptiva, digoxine en warfarine geven aan dat *in vivo* geen significante enzym inductie is te verwachten. Daarom is een interactie van Keppra met andere stoffen of *vice versa* onwaarschijnlijk.

Eliminatie

De plasmahalfwaardetijd bij volwassenen bedroeg 7±1 uur en was niet afhankelijk van de dosis, de toedieningsroute of de herhaalde toediening. De gemiddelde totale lichaamsklaring bedroeg 0,96 ml/min/kg.

De belangrijkste excretieroute was *via* de urine en bedroeg gemiddeld 95% van de dosis (ongeveer 93% van de dosis werd binnen 48 uur uitgescheiden). De excretie *via* de feces bedroeg slechts 0,3% van de dosis.
De cumulatieve uitscheiding in de urine van levetiracetam en de primaire metaboliet bedroeg respectievelijk 66% en 24% van de dosis gedurende de eerste 48 uur.
De renale klaring van levetiracetam en ucb L057 bedraagt respectievelijk 0,6 en 4,2 ml/min/kg. Dit duidt erop dat levetiracetam wordt uitgescheiden door glomerulaire filtratie en vervolgens in de tubuli wordt gereabsorbeerd, en dat de primaire metaboliet ook wordt uitgescheiden door actieve tubulaire secretie en glomerulaire filtratie. De eliminatie van levetiracetam houdt verband met de creatinine-klaring.

Ouderen

Bij ouderen is de halfwaardetijd ongeveer 40% hoger (10 tot 11 uur). Dit hangt samen met de afname van de nierfunctie in deze populatie (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

De schijnbare lichaamsklaring van zowel levetiracetam als de primaire metaboliet houdt verband met de creatinineklaring. Daarom wordt aanbevolen bij patiënten met matige en ernstige nierfunctiestoornis op basis van de creatinineklaring de dagelijkse onderhoudsdosering van Keppra aan te passen (zie rubriek 4.2).

Bij volwassen proefpersonen met terminale nierinsufficiëntie en anurie bedroeg de halfwaardetijd tussen en tijdens de dialyse periode respectievelijk ongeveer 25 en 3,1 uur.
Tijdens een kenmerkende vier uur durende dialyse-sessie bedroeg de fractionele verwijdering voor levetiracetam 51%.

Leverfunctiestoornis

Bij personen met een lichte en matige leverfunctiestoornis was er geen relevante wijziging in de klaring van levetiracetam. Bij de meeste personen met een ernstige leverfunctiestoornis was de klaring van levetiracetam met meer dan 50% verminderd als gevolg van een bijkomende nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Kinderen (4 tot 12 jaar)

Bij pediatrische patiënten is de farmacokinetiek na intraveneuze toediening niet onderzocht. Op basis van de farmacokinetische kenmerken van levetiracetam, de farmacokinetiek na intraveneuze toediening bij volwassenen en de farmacokinetiek na orale toediening bij kinderen, wordt echter verwacht dat de blootstelling (AUC) aan levetiracetam na intraveneuze en orale toediening bij pediatrische patiënten van 4 tot 12 jaar gelijk zal zijn.

Na een eenmalige orale toediening (20 mg/kg) aan kinderen (6 tot 12 jaar) met epilepsie bedroeg de halfwaardetijd van levetiracetam 6,0 uur. De schijnbare lichaamsklaring was ongeveer 30% hoger dan bij volwassen epileptici.

Na herhaalde orale toediening (20 tot 60 mg/kg/dag) aan kinderen (4 tot 12 jaar) met epilepsie werd levetiracetam snel geabsorbeerd. De piek-plasma concentratie werd 0,5 tot 1,0 uur na toediening waargenomen. Lineaire en dosis proportionele stijgingen werden waargenomen voor de piek-plasma concentraties en de oppervlakte onder de curve. De eliminatie halfwaardetijd bedroeg ongeveer 5 uur. De schijnbare lichaamsklaring was 1,1 ml/min/kg.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.
Bijwerkingen die niet werden waargenomen in klinische studies maar wel werden gezien bij de rat en in mindere mate bij de muis bij dosis niveaus vergelijkbaar met humane dosis niveaus en met mogelijke relevantie voor klinisch gebruik, waren leververanderingen die duiden op een adaptatie reactie zoals toegenomen gewicht en centrilobulaire hypertrofie, vettige infiltratie en toegenomen leverenzymen in het plasma.

Er werden bij ratten, bij ouderdieren en F1 generatie geen bijwerkingen waargenomen op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid of het vermogen op voortplanting met doses tot 1800 mg/kg/dag (6 keer de maximaal aanbevolen humane dosis op basis van mg/m^2 of op basis van blootstelling).

Twee embryo-foetale ontwikkelingsstudies werden uitgevoerd bij ratten met doses van 400, 1200 en 3600 mg/kg/dag. In slechts één van deze twee studies was bij 3600 mg/kg/dag sprake van een lichte afname in het foetale gewicht die samenging met een marginale toename van skeletveranderingen/ kleine anomalieën. Er was geen effect op de embryonale mortaliteit en geen toename in de incidentie van malformaties. De NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) was bij drachtige vrouwelijke ratten 3600 mg/kg/dag (12 keer de maximaal aanbevolen humane dosis op basis van mg/m^2) en bij foetussen 1200 mg/kg/dag.

Vier embryo-foetale ontwikkelingsstudies werden uitgevoerd bij konijnen met doses van 200, 600, 800, 1200 en 1800 mg/kg/dag. De dosis van 1800 mg/kg/dag veroorzaakte een duidelijke maternale toxiciteit en een afname van het foetale gewicht die samenging met een toegenomen incidentie van foetussen met cardiovasculaire anomalieën/skelet veranderingen. De NOAEL bedroeg <200 mg/kg/dag voor de moederdieren en 200 mg/kg/dag voor de foetussen (gelijk aan de maximaal aanbevolen humane dosis op basis van mg/m^2).
Met levetiracetam werd een peri- en postnatale ontwikkelingsstudie uitgevoerd bij ratten met doses van 70, 350 en 1800 mg/kg/dag. Voor de F0 wijfjes en voor de overleving, groei en ontwikkeling van de F1 nakomelingen tot aan het spenen bedroeg de NOAEL ≥ 1800 mg/kg/dag (6 keer de maximaal aanbevolen humane dosis op basis van mg/m^2).

Neonatale en dierstudies bij onvolwassen ratten en honden toonden aan dat er in doseringen tot 1800 mg/kg/dag (6 tot 17 keer de maximaal aanbevolen humane dosis op basis van mg/m^2) geen bijwerkingen werden gezien in één van de eindpunten voor wat betreft standaardontwikkeling of geslachtsrijp worden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumacetaat.
IJsazijnzuur.
Natriumchloride.
Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Met uitzondering van de middelen die worden vermeld in rubriek 6.6 dient dit geneesmiddel niet te worden gemengd met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar
Vanuit microbiologisch standpunt dient het geneesmiddel na verdunning onmiddellijk te worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn, voorafgaand aan gebruik, bewaartijd en bewaarcondities van de bereide oplossing de verantwoordelijkheid van de gebruiker; de bewaartijd dient, bij een temperatuur van 2 tot 8°C, normaal niet langer te zijn dan 24 uur, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
Voor bewaarcondities van het verdunde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 ml glazen injectieflacons (type I) die zijn afgesloten met een niet-bedekte grijze broombutylrubberen stop en een hersluitbare dop van aluminium/polypropyleen.
Ieder kartonnen doosje bevat 10 injectieflacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Zie Tabel 1 voor de aanbevolen bereiding en toediening van Keppra concentraat voor oplossing voor infusie teneinde een totale dagelijkse dosis te bereiken van 500 mg, 1.000 mg, 2.000 mg of 3.000 mg in 2 verdeelde doses.

Tabel 1. Bereiding en toediening van Keppra concentraat voor oplossing voor infusie

Dosis	Benodigd volume	Volume van verdunnings-middel	Infusie tijd	Toedienings-frequentie	Totale dagelijkse dosis
250 mg	2,5 ml (halve 5 ml injectieflacon)	100 ml	15 minuten	tweemaal daags	500 mg/dag
500 mg	5 ml (één 5 ml injectieflacon)	100 ml	15 minuten	tweemaal daags	1.000 mg/dag
1.000 mg	10 ml (twee 5 ml injectieflacons	100 ml	15 minuten	tweemaal daags	2.000 mg/dag
1.500 mg	15 ml (drie 5 ml injectieflacons)	100 ml	15 minuten	tweemaal daags	3.000 mg/dag

Dit geneesmiddel is alleen bestemd voor eenmalig gebruik; niet gebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

Gebleken is dat Keppra concentraat voor oplossing voor infusie, bewaard in PVC zakken bij een gecontroleerde kamertemperatuur van 15-25°C, minstens 24 uur fysisch verenigbaar en chemisch stabiel is wanneer het wordt gemengd met één van de volgende verdunningsmiddelen.

Verdunningsmiddelen:

- Natriumchloride 9 mg/ml (0.9%) oplossing voor injectie
- Ringer/lactaat oplossing voor injectie
- Dextrose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie

Geneesmiddelen met vaste deeltjes of verkleuring dienen niet te worden gebruikt.
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/00/146/033

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING /VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 september 2000
Datum van laatste verlenging: 20 augustus 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/2025

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.