Keppra

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Keppra 250 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 250 mg levetiracetam.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.
Blauw, 13 mm langwerpig, met breukgleuf en met aan één zijde de ingeslagen code “ucb” en “250”.
De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

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, kinderen en zuigelingen vanaf 1 maand 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.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Partieel beginnende epilepsieaanvallen
De aanbevolen dosis in monotherapie (vanaf 16 jaar) en 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 1 maand

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.

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 zuigelingen ouder dan 6 maanden, 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; bij zuigelingen jonger dan 6 maanden: verlaging van de dosering dient de stapsgewijze verlaging van tweemaal daags 7 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:

$$CL_{cr}\ (ml/min) = \frac{[140\text{-leeftijd (jaren)}] \times \text{gewicht (kg)}}{72 \times \text{serumcreatinine (mg/dl)}} \quad (\times 0{,}85 \text{ voor vrouwen})$$

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

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

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, kinderen en zuigelingen, kan geschat worden op basis van de serumcreatininewaarde (mg/dl) door middel van de volgende formule (Schwartz formule):

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

ks= 0,45 voor à terme geboren zuigelingen tot 1 jaar; ks=0,55 voor kinderen jonger dan 13 jaar en voor adolescente vrouwen; ks=0,7 voor adolescente mannen

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

Groep	Creatinine-klaring (ml/min/1,73 m^2)	Dosis en frequentie (1)	
		Zuigelingen van 1 tot 6 maanden	Zuigelingen van 6 tot 23 maanden, kinderen en adolescenten met een gewicht van minder dan 50 kg
Normaal	≥ 80	7 tot 21 mg/kg (0,07 tot 0,21 ml/kg) tweemaal daags	10 tot 30 mg/kg (0,10 tot 0,30 ml/kg) tweemaal daags
Licht	50-79	7 tot 14 mg/kg (0,07 tot 0,14 ml/kg) tweemaal daags	10 tot 20 mg/kg (0,10 tot 0,20 ml/kg) tweemaal daags
Matig	30-49	3,5 tot 10,5 mg/kg (0,035 tot 0,105 ml/kg) tweemaal daags	5 tot 15 mg/kg (0,05 tot 0,15 ml/kg) tweemaal daags
Ernstig	< 30	3,5 tot 7 mg/kg (0,035 tot 0,07 ml/kg) tweemaal daags	5 tot 10 mg/kg (0,05 tot 0,10 ml/kg) tweemaal daags
Patiënten met een nierziekte in het eindstadium die dialyse ondergaan	--	7 tot 14 mg/kg (0,07 tot 0,14 ml/kg) eenmaal daags (2) (4)	10 tot 20 mg/kg (0,10 tot 0,20 ml/kg) eenmaal daags (3) (5)

(1) Keppra drank dient te worden gebruikt bij doses lager dan 250 mg, bij doses die niet een veelvoud van 250 mg zijn, wanneer de aanbevolen dosering niet haalbaar is met het innemen van meerdere tabletten en bij patiënten die niet in staat zijn tabletten door te slikken.
(2) Op de eerste dag van de behandeling met levetiracetam wordt een oplaaddosis van 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) aanbevolen.
(3) Op de eerste dag van de behandeling met levetiracetam wordt een oplaaddosis van 15 mg/kg (0,15 ml/kg) aanbevolen.
(4) Na dialyse wordt een supplementaire dosis van 3,5 tot 7 mg/kg (0,035 tot 0,07 ml/kg) aanbevolen.
(5) 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.

De tablet is niet geschikt voor gebruik bij zuigelingen en kinderen jonger dan 6 jaar. Bij deze populatie wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de Keppra drank. Daarnaast zijn de beschikbare dosissterktes van de tabletten niet geschikt voor de initiële behandeling bij kinderen met een gewicht van minder dan 25 kg, bij patiënten die niet in staat zijn tabletten door te slikken of bij toedieningen van doses lager dan 250 mg. In alle bovengenoemde gevallen dient de Keppra drank te worden gebruikt.

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 zuigelingen van 6 tot 23 maanden, kinderen (2 tot 11 jaar) en adolescenten (12 tot 17 jaar) met een gewicht van minder dan

50 kg

Voor gebruik bij zuigelingen en kinderen jonger dan 6 jaar wordt de Keppra drank als toedieningsvorm aanbevolen.

Voor kinderen van 6 jaar en ouder dient Keppra drank te worden gebruikt bij doses lager dan 250 mg, bij doses die niet een veelvoud van 250 mg zijn, wanneer de aanbevolen dosering niet haalbaar is met het innemen van meerdere tabletten en bij patiënten die niet in staat zijn tabletten door te slikken.
Voor alle indicaties moet de laagste effectieve dosis worden gebruikt. De aanvangsdosering voor kinderen of jongeren van 25 kg dient 250 mg tweemaal daags te zijn, met een maximale dosis van 750 mg tweemaal daags.

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*.

Add-on therapie bij zuigelingen met een leeftijd van 1 tot minder dan 6 maanden

Bij zuigelingen dient de drank te worden gebruikt.

Wijze van toediening
De filmomhulde tabletten moeten oraal, met voldoende vloeistof worden ingenomen, al dan niet met voedsel. Na orale toediening kan de bittere smaak van levetiracetam worden ervaren. De dagelijkse dosering wordt in twee gelijke giften toegediend.

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
De tablet is niet geschikt voor gebruik bij zuigelingen en kinderen jonger dan 6 jaar.

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.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

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.

Laxeermiddelen
Er zijn geïsoleerde meldingen van verminderde werkzaamheid van levetiracetam nadat het osmotisch laxeermiddel macrogol gelijktijdig met een orale toedieningsvorm van levetiracetam werd toegediend. Daarom mag macrogol niet oraal worden ingenomen één uur voor en één uur na het innemen van levetiracetam.

Voedsel en alcohol
De mate van absorptie van levetiracetam werd niet veranderd door voedselopname, maar de absorptiesnelheid was licht verminderd.
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 slechts beperkt bewijs beschikbaar over de neurologische ontwikkeling van kinderen die *in utero* waren blootgesteld werden aan blootgesteld werden aan levetiracetam als monotherapie. Keppra Gals monotherapie. egevens van twee observationele, op populatie gebaseerde registeronderzoeken die grotendeels met dezelfde Recente epidemiologische onderzoeken (met ongeveer 100 kinderen) verzameling gegevens uit de ScandinavischeNoordse landen zijn uitgevoerd en bovendiendie betrekking hebben op meer dan 1.000 kinderen van vrouwen met epilepsie die prenataal waren blootgesteld werden aan levetiracetam als monotherapie betreffen, duiden niet op een verhoogd risico van echter autismespectrumstoornissen of intellectueleverstandelijke beperkingen in vergelijking met kinderen niet op een verhoogd risico van vrouwen met epilepsie die niet *in utero* neurologische ontwikkelingsstoornissen of -vertragingenwerdenwaren blootgesteld aan een anti-epilepticumsch geneesmiddel.. 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-epilepticumsch geneesmiddel (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.

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, verergering 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 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

Na een acute overdosering dient de maag te worden geledigd door maagspoeling of door het opwekken van braken. 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, kinderen en zuigelingen vanaf 1 maand 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.

Bij pediatrische patiënten (1 maand tot 4 jaar) is de werkzaamheid van levetiracetam vastgesteld in een dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek met 116 patiënten en met een behandelingsduur van 5 dagen. In dit onderzoek kregen de patiënten 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg of 50 mg/kg per dag van de drank gebaseerd op het titratieschema behorend bij hun leeftijd. In deze studie werd bij zuigelingen in de leeftijd van 1 tot 6 maanden een dosis van 20 mg/kg/dag tot 40 mg/kg/dag gebruikt; bij zuigelingen vanaf 6 maanden en kinderen tot 4 jaar werd een dosis van 25 mg/kg/dag tot 50 mg/kg/dag gebruikt. De totale dagelijks dosis werd verdeeld over twee doses per dag.

De primaire maat voor effectiviteit was de responder rate (percentage patiënten met ≥ 50% vermindering van de gemiddelde dagelijkse frequentie van de partieel beginnende aanvallen ten opzichte van de uitgangssituatie) beoordeeld door een centrale geblindeerde lezer en waarbij gebruik werd gemaakt van een 48-uurs video EEG. De effectiviteitsanalyse was gebaseerd op 109 patiënten bij wie zowel in de aanloopperiode als tijdens de evaluatieperioden ten minste een 24-uurs video EEG was gemaakt. 43,6% van de met levetiracetam behandelde patiënten en 19,6% van de met placebo behandelde patiënten werden als responders beschouwd. Over de gehele leeftijdsgroep waren de resultaten consistent. Bij een voortgezette langetermijnbehandeling was 8,6% van de patiënten ten minste 6 maanden aanvalsvrij en 7,8% was ten minste 1 jaar aanvalsvrij.
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 – 1.200 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

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. 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.

Dankzij de complete en lineaire absorptie kan, op basis van de orale dosis van levetiracetam uitgedrukt in mg/kg lichaamsgewicht, de plasmaspiegel worden voorspeld. Daarom is het niet noodzakelijk de plasmaspiegel van levetiracetam te controleren.

Bij volwassenen en kinderen wordt een significante correlatie aangetoond tussen speeksel en plasma concentraties (ratio speeksel/plasma concentraties voor de orale tablet en 4 uur na toediening van de orale oplossing liggen tussen 1 en 1,7).

Volwassenen en adolescenten

Absorptie

Levetiracetam wordt na orale toediening snel geabsorbeerd. De orale absolute biologische beschikbaarheid bedraagt nagenoeg 100%.
De piekplasmaconcentraties (C_{max}) worden 1,3 uur na toediening bereikt. Na een tweemaal daagse toediening gedurende twee dagen wordt de steady-state bereikt.
Na toediening van een eenmalige dosis van 1.000 mg en een herhaalde dosis van 1.000 mg tweemaal daags bedragen de kenmerkende piekplasmaconcentraties (C_{max}) respectievelijk 31 en 43 µg/ml.
De mate van absorptie is onafhankelijk van de dosis en wordt niet veranderd door voedsel.

Distributie

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)

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.

Zuigelingen en kinderen (1 maand tot 4 jaar)

Na een eenmalige orale toediening (20 mg/kg) van een 100 mg/ml drank aan epileptische kinderen (1 maand tot 4 jaar) werd levetiracetam snel geabsorbeerd en piek-plasma concentraties werden ongeveer 1 uur na toediening waargenomen. Farmacokinetische resultaten wijzen erop dat de halfwaardetijd korter was (5,3 uur) dan die bij volwassenen (7,2 uur) en de schijnbare klaring was sneller (1,5 ml/min/kg) dan die bij volwassenen (0,96 ml/min/kg).

In de farmacokinetische populatie analyse, uitgevoerd bij patiënten in de leeftijd vanaf 1 maand tot 16 jaar, was er een significante correlatie tussen het lichaamsgewicht, de schijnbare klaring (met het stijgen van het lichaamsgewicht nam de klaring toe) en het schijnbare distributievolume. De leeftijd had ook een invloed op beide parameters. Dit effect was meer uitgesproken voor de jongere zuigelingen en nam af bij het stijgen van de leeftijd; rondom 4 jaar was dit effect verwaarloosbaar.

In beide farmacokinetische populatie analyses was sprake van een stijging van de schijnbare klaring van levetiracetam met ongeveer 20% wanneer het gelijktijdig werd toegediend met een enzym inducerend anti-epilepticum.

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

Kern tablet:
Croscarmellose natrium
Macrogol 6000
Watervrij colloïdaal silicium
Magnesiumstearaat.

Omhulsel:
Gedeeltelijk gehydrolyseerd polyvinylalcohol
Titanium dioxide (E 171)
Macrogol 3350
Talk
Indigokarmijn aluminiumlak (E 132).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/PVC-blisterverpakkingen in kartonnen doosjes die 20, 30, 50, 60, 100 filmomhulde tabletten bevatten en multiverpakkingen die 200 (2 verpakkingen van 100) filmomhulde tabletten bevatten.

Geperforeerde aluminium/PVC eenheidsblisterverpakking in kartonnen doosjes die 100 x 1 filmomhulde tablet bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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/1/00/146/001
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 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